
ALGORITMOS PARA ECUACIONES DE REACCIÓN DIFUSIÓN APLICADOS A ELECTROFISIOLOGÍA

Departamento de Ingeniería Mecánica
Universidad de Zaragoza

Elvio A. Heidenreich

Dirigida por
José Félix Rodríguez Matas
José María Ferrero y de Loma-Orsorio

D. José Félix Rodríguez Matas, profesor del Departamento de Ingeniería Mecánica

CERTIFICA

Que la memoria titulada “Algoritmos para ecuaciones de reacción difusión aplicados a electrofisiología”, presentada por D. Elvio A. Heidenreich para optar por el grado de Doctor ha sido realizada bajo su dirección.

Zaragoza, 21 de Mayo de 2009.

Fdo.: José Félix Rodríguez Mata.

A mi familia, la que me acompaño
en esta aventura.

Muchas gracias:

Santiago,

Abril,

Ana Carolina

y Carolina

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi agradecimiento a los Señores Manuel Doblaré, José Félix Rodríguez y Chema Ferrero. Gracias a Don Manuel pude venir a Zaragoza a Realizar la Tesis y sin José Félix y Chema está no podría haber sido concluida.

Quería además agradecer a Francisco Gaspar Lorenz y José Félix Rodríguez por su interés en los métodos numéricos, por escuchar mis ideas y hacer aportaciones a las mismas. Gracias a ellos esta tesis tiene un componente importante en este campo. A Andrés Mena por su conocimiento y aporte en el tratamiento de imágenes médicas y la generación de mallas a partir de las mismas. A Joan Piles por su conocimiento del sistema Linux y su Librerías, sin él muchas de las librerías matemáticas no podrían ni siquiera haber sido compiladas.

A mi esposa y mis hijos que me acompañaron hasta aquí y que me apoyaron para que yo pudiera empezar permanecer y terminar.

Son muchas las personas a las que agradezco haberme acompañado en esta aventura, ya sea por escucharme por hacer aportaciones o por apoyarme en muchos sentidos y sin ninguna preferencia nombraré a alguna de ellas:

En CITEFA (Argentina) quisiera agradecer a los integrantes del Departamento de Personal de CITEFA por su celeridad en los trámites, a Alejandro Ortubia y Miriam Fernández por su asesoramiento, a Marisa Neuenburg y Lorenzo Urdiain por su apoyo incondicional.

En la Facultad de Ingeniería del Ejército, Escuela Superior Técnica (Argentina) quería agradecer al Cnl Hector Anfuso y a Alejandro Mombello por su confianza.

No me puedo olvidar de los integrantes del Grupo GEMM y de todos los que han pasado por Becarios los cuales han formado parte de mis últimos cuatro años de vida a ellos les debo muchas de mis alegrías. Y del personal de la secretaría del Grupo GEMM y del Departamento de Ingeniería Mecánica sin su asesoramiento muchos de los trámites se me hubiesen hecho muchos más difíciles.

A si mismo agradezco a mis amigos, Marcos C., José U., José R. los cuales a pesar de la distancia siempre han estado presentes para alentarme.

Por último, y no por ello menos importantes, agradecer a mi madre por su confianza desde el silencio, y a mi hermana y cuñado los cuales siempre se interesaron por mi avances y me alentaron a concluir esta etapa.

Elvio A. Heidenreich.
Zaragoza, Mayo de 2009.

Resumen

Las ecuaciones que gobiernan los fenómenos en electrofisiología son ecuaciones de reacción-difusión anisótropas con un término reactivo altamente no lineal definido por un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias rígidas. Estas características del sistema implica la necesidad de mallas espacio-temporales muy finas de manera de capturar el frente de propagación evitando la aparición de oscilaciones espúreas en el frente de onda. En esta tesis doctoral se han desarrollado algoritmos eficientes para la resolución de este tipo de problema en el entorno de programación paralela, con aplicaciones al cálculo de grandes prestaciones.

Entre los algoritmos desarrollados se encuentran un esquema de diferencias finitas compacto de alto orden que tiene en cuenta la anisotropía del tejido e incorpora un esquema de paso temporal adaptativo. Este permite una solución precisa del potencial y el flujo, trabajar con mallas más gruesas que aquellas requeridas por los métodos de diferencias finitas de segundo orden o elementos finitos lineales. Esta característica permite reducir el tiempo de cálculo y los requerimientos de memoria para modelos celulares complejos. También se ha desarrollado un esquema de elementos finitos inmersos que permite definir mallas jerárquicas estáticamente reducibles logrando así mantener el coste computacional de invertir el sistema de ecuaciones en un mínimo, permitiendo incrementar la resolución espacial con la que se resuelve el problema. Al igual que en el caso anterior se ha acoplado un algoritmo de integración temporal con paso adaptativo que permiten una mejora adicional en el rendimiento del código. Con este método se ha obtenido una escalabilidad superior que para elementos lineales, con una aceleración efectiva de hasta cuatro veces con respecto a estos elementos para resolver un problema con igual número de grados de libertad.

Como aplicaciones del código desarrollado se llevó a cabo un estudio de la influencia de la isquemia aguda regional sobre preparaciones tridimensionales de miocardio de cobaya. Aquí se investigó la influencia del tamaño y localización de la zona isquémica en los patrones de reentradas y la vulnerabilidad del tejido. Además se estudio la heterogeneidad transmural en un corazón normal. En una geometría realista de corazón se introdujeron células epicardiales, tipo M y endocardiales, considerando estos tipos de células se propusieron tres distribuciones de las mismas a través del miocardio y se vio como estas influyen en las derivaciones precordiales del ECG. El estudio de isquemia aguda regional se extendió a un corazón humano con heterogeneidad transmural para lo cual se caracterizaron los modelos de corriente iónica

X

humana a condiciones de isquemia, adaptando el mismo a este tipo de patología. Con el modelo adaptado se estudiaron los patrones de reentradas y la influencia de una isquemia aguda regional en las derivaciones precordiales de un ECG.

Contenido

1. Introducción	1
1.1. Anatomía	1
1.2. Actividad eléctrica del corazón, estimulación y conducción.	6
1.3. Potencial de acción.	10
1.3.1. Fases del PA	10
1.3.2. PA en diferentes tejidos	12
1.4. Potencial umbral.	13
1.5. Excitabilidad de las células cardíacas.	13
1.6. Electrocardiograma. Actividad eléctrica de corazón	15
1.6.1. Intervalos del ECG	18
1.6.2. Información proporcionada por el ECG	20
1.7. Isquemia miocárdica	21
1.7.1. Reentradas	23
1.7.2. Patrones de reentrada más frecuentes	23
1.7.3. Período refractario en células isquémicas	24
1.8. Metodos numéricos usados	26
1.9. Motivación	27
1.10. Objetivo	29
1.11. Hipótesis de trabajo y metodología.	29

2. Ecuaciones que gobiernan la actividad eléctrica del corazón	33
2.1. Ecuaciones de propagación	34
2.1.1. Modelo bidominio	34
2.1.2. Modelo monodominio	36
2.2. Anisotropía. Tensor de Conductividad	37
2.3. Modelos de potencial de acción	38
2.4. Estructura de un modelo de segunda generación	39
2.4.1. Membrana Celular	40
2.4.2. Ecuación de Nernst	41
2.4.3. Ecuación Goldman-Hodgkin-Katz	41
2.4.4. Compuertas	42
2.4.5. Canales iónicos	43
2.4.6. Modelo de la membrana celular	43
2.5. Modelos de potencial de acción	44
2.5.1. Modelo de Luo Rudy	45
2.5.2. Modelo de ten Tusscher	46
3. Resolución numérica de las ecuaciones de actividad eléctrica	49
3.1. Partición del Operador con paso de tiempo adaptativo.	50
3.1.1. Algoritmo	50
3.2. Aproximación temporal. Formulación theta	52
3.3. Aproximación espacial	54
3.3.1. Formulación por diferencias finitas	54
3.3.2. Método de los Elemento Finitos (MEF).	59
3.4. Resolución del sistema de ecuaciones	65
3.5. Problemas numéricos asociados	66
3.5.1. Origen de la vibracion	70
3.6. Alternativas para mejorar los problemas numéricos.	71
4. Esquemas compactos de cuarto orden	75
4.1. Diferencias finitas de cuarto orden	76
4.2. Esquemas compactos de Padé	78
4.3. Condiciones de Contorno	80
4.4. Sistema de ecuaciones a resolver	83
4.5. Experimentos numéricos	85
4.5.1. Ejemplo unidimensional	86

4.5.2. Ejemplos bidimensionales	87
4.6. Conclusiones	93
5. Elementos finitos inmersos	97
5.1. Mallas jerárquicas y macroelementos.	97
5.2. Construcción de las mallas jerárquicas	99
5.2.1. Caso unidimensional	100
5.2.2. Caso bidimensional	101
5.2.3. Caso tridimensional	103
5.3. Formulación en elementos finitos	104
5.4. Integración de la matriz de masa	106
5.5. Algoritmo de cálculo	107
5.6. Adaptación a cálculo de grandes prestaciones, paralelización.	109
5.7. Pruebas numéricas	110
5.7.1. Escalabilidad del código, curvas de rendimiento.	112
6. Simulación de un tejido isquémico tridimensional utilizando el mo- delo de Luo-Rudy II.	117
6.1. Introducción	117
6.2. Materiales y Métodos	119
6.2.1. Modelo Matemático	119
6.2.2. Modelo de isquemia aguda regional	119
6.2.3. Morfología de la zona Isquémica	121
6.2.4. Modelo numérico	121
6.3. Resultados y conclusiones	123
7. Corazón humano en condiciones normales y patológicas	129
7.1. Descripción del modelo	129
7.1.1. Geometría	129
7.1.2. Fibras	130
7.1.3. Heterogeneidad	131
7.1.4. Puntos de estímulo	133
7.1.5. Derivaciones en electrocardiográficas.	134
7.2. Corazón normal, estudio de heterogeneidad	137
7.2.1. Heterogeneidad, casos de estudio	137
7.2.2. Protocolo de excitación	138

7.2.3.	Estudio del pseudo ECG	139
7.2.4.	Resultados y conclusiones	141
7.3.	Corazón isquémico	148
7.3.1.	Caracterización del modelo de potencial de acción bajo condiciones de Isquemia	149
7.3.2.	Adaptación de la corriente de I_{KATP} a la heterogeneidad . . .	152
7.3.3.	Modelo de corazón isquémico	156
7.3.4.	Protocolo de estimulación	159
7.3.5.	Resultados	160
7.3.6.	Discusión	165
8.	Conclusiones y Trabajos Futuros	171
8.1.	Conclusiones	171
8.2.	Contribuciones originales	173
8.3.	Trabajos futuros	178
8.3.1.	Numérico	178
8.3.2.	Electrofisiología	179
A.	Librería de elementos y “macroelementos”	181
A.1.	Elementos Unidimensionales	181
A.1.1.	Elemento lineal	181
A.1.2.	Elemento con burbuja	182
A.1.3.	Macroelementos	183
A.2.	Elementos bidimensionales	183
A.2.1.	Triángulo Lineal	184
A.2.2.	Triángulo con burbuja	184
A.2.3.	Cuadrilátero Lineal	185
A.2.4.	Cuadrilátero con burbuja	185
A.2.5.	Macroelementos	186
A.3.	Elementos tridimensionales	188
A.3.1.	Tetraedro lineal	189
A.3.2.	Tetraedro con burbuja	189
A.3.3.	Hexaedro lineal	189
A.3.4.	Hexaedro con burbuja	190
A.3.5.	Macroelementos	191
A.4.	Ajuste de los Coeficiente de Difusión	193

B. Influencia de la matriz de masa en el coeficiente de difusión	195
B.1. Condensación de la matriz de masa	195
B.2. Diagonalización de la matriz de masa	196
B.2.1. Elementos unidimensionales	196
B.2.2. Elementos bidimensionales	197
B.2.3. Elementos tridimensionales	198
B.3. Resultados Numéricos	198
B.4. Conclusiones	203
C. Método de Newton Raphson para el I_{ion}	205
C.1. Discretización de la Ecuación	205
C.2. Método de Newton Raphson	206
C.2.1. Algoritmo de Cálculo	207
D. Modelo Ventricular de Luo Rudy II	209
D.1. Preliminares	209
D.1.1. Potenciales Iónicos	209
D.1.2. Ecuaciones de las compuertas	210
D.2. Corriente rápida de sodio (I_{Na})	210
D.3. Corriente de calcio a través de los canales tipo L ($I_{Ca,L}$)	211
D.4. Corriente de Calcio a través de los canales tipo T ($I_{Ca,T}$)	212
D.5. Componente rapida de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Kr})	212
D.6. Componente lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Ks})	212
D.7. Corriente de potasio independiente del tiempo (I_{K1})	213
D.8. Corriente de meseta de potasio (I_{pK})	213
D.9. Corriente del intercambiador sodio-calcio (I_{NaCa})	214
D.10. Corriente de la bomba sodio-potasio (I_{NaK})	214
D.11. Corriente no especifica activada por calcio (I_{nsCa})	214
D.12. Corriente de potasio sensible a ATP (I_{KATP})	215
D.13. Corriente de la bomba de calcio (I_{pCa})	217
D.14. Corriente de fondo de calcio ($I_{Ca,b}$)	217
D.15. Corriente de fondo de sodio ($I_{Na,b}$)	218
D.16. Dinámica del Sodio y Potasio	218
D.17. Dinámica del Calcio	218

D.17.1. Almacenes de Calcio en el mioplasma (Troponina [TRPN] y Calmodulina [CMDN])	218
D.17.2. Corriente de calcio en el Retículo Sarcoplásmico	219
E. Modelo Ventricular de ten Tusscher	221
E.1. Preliminares	221
E.1.1. Potenciales Iónicos	221
E.1.2. Ecuaciones de las compuertas	222
E.2. Corriente rápida de sodio (I_{Na})	222
E.3. Corriente de calcio a través de los canales tipo L ($I_{ca,L}$)	223
E.4. Corriente transitoria de salida (I_{to}).	224
E.5. Componente rapida de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Kr})	225
E.6. Componente lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Ks})	226
E.7. Corriente de potasio independiente del tiempo (I_{K1})	226
E.8. Corriente del intercambiador sodio-calcio (I_{NaCa})	227
E.9. Corriente de la bomba sodio-potasio (I_{NaK})	227
E.10. Corriente de meseta de potasio (I_{pK})	227
E.11. Corriente de meseta de calcio (I_{pCa})	227
E.12. Corriente de fondo de calcio ($I_{Ca,b}$)	228
E.13. Corriente de fondo de sodio ($I_{Na,b}$)	228
E.14. Dinámicas de Sodio y Potasio	228
E.15. Dinámica del Calcio	228

Lista de Figuras

1.1.	Ubicación del corazón en el tórax.	2
1.2.	Principales Arterias, Venas y morfología interna.	4
1.3.	Arterias Coronarias.	5
1.4.	Sistema eléctrico del corazón, se muestra la totalidad del sistema desde el SA hasta las arborizaciones de Purkinje.	7
1.5.	Principales corrientes que contribuyen al potencial de acción y fases del mismo. Imagen tomada de [82]	11
1.6.	Períodos refractarios. Donde, P.R.A:Período refractario absoluto; P.R.E: Período refractario efectivo; P.R.R.: Período refractario relativo; F.SN.: Fase supernormal	14
1.7.	Sistema conductor del corazón y correlación con el ECG. Figura tomada de [51]	16
1.8.	Forma, intervalos y segmentos del ECG	18
1.9.	Isócronas de activación durante taquicardia ventricular en corazón de cerdo que termina en fibrilación. Figura tomada de [64]	24
1.10.	PA de una célula sana y una isquémica y sus correspondiente períodos refractarios.	25
2.1.	Detalle de la membrana celular.	40
2.2.	Circuito equivalente de la membrana celular	43

2.3. Modelo de Luo-Rudy fase II (LR-II) tras la modificación introducida por Faber y Rudy [30].	44
2.4. Modelo de ten Tusscher de 2006[30].	46
3.1. Malla cartesiana de diferencias finitas en (a) una, (b) dos y (c) tres dimensiones (los círculos llenos denotan condiciones de contorno y los vacíos denotan nodos de cálculo)	56
3.2. Forma del potencial de acción en el modelo de Ten Tusscher, para un tamaño de malla de $h = 0,04cm$, usando FEM y DF.	67
3.3. Forma del potencial de acción en el modelo de Ten Tusscher, para un tamaño de malla de $h = 0,01cm$, usando FEM y DF.	68
3.4. Forma del potencial de acción en el modelo de Luo Rudy fase II, para un tamaño de malla de $h = 0,04cm$, usando FEM y DF.	69
3.5. Forma del potencial de acción en el modelo de Luo Rudy fase II, para un tamaño de malla de $h = 0,01cm$, usando FEM y DF.	69
4.1. Molécula para las derivadas cruzadas en los vértices y Nodos que intervienen en la derivada cruzada del nodo (1,1)	82
4.2. Procedimiento para evaluar la corriente iónica, I_{ion} , con un paso de tiempo adaptativo.	85
4.3. Algoritmo de alto orden con aproximación de Padé para el modelo monodominio.	86
4.4. Comparación de la aproximación de un esquema de 2° y 4° orden, para una malla de $h = 0,02$ cm.	88
4.5. Frente plano en tejido ortótropo para una malla de $h = 0,02$ cm. Efecto del orden de aproximación en el contorno	89
4.6. Coeficiente de difusión en sentido longitudinal y transversal respetando un velocidad longitudinal y transversal de 42,5 cm/seg y 12,5 cm/seg respectivamente, para un esquema de 2° y 4° orden.	91
4.7. Tiempos por iteración de un esquema en diferencias finitas de 2° y 4° orden, para diferentes tamaños de malla.	91
4.8. Esquema de las tres zonas en isquemia regional aguda, zona central (CZ), zona de borde (BZ) y zona normal (NZ) y la variación de los parametros isquémicos en dichas zonas.	92
4.9. Potencial de acción a diferentes tiempos en un tejido bidimensional con un ángulo de la fibra de 80° con respecto a la horizontal	94

5.1. Macroelementos cuadriláteros	98
5.2. Elementos unidimensionales. a) Elemento lineal sin refinamiento. b) Primer nivel de refinamiento, elemento lineal con burbuja cuadrática (nodo de la burbuja localizado en el centroide del elemento). c) Segundo nivel de refinamiento, el macroelemento es dividido en dos elementos lineales (el nodo interior se ubica en el centroide del elemento). d) Tercer nivel de refinamiento, se añade una función burbuja cuadrática a cada subelemento (nodos interiores asociados a la función burbuja localizados en el centroide de cada subelemento).	100
5.3. Elementos triangulares. a) Elemento triangular lineal sin refinamiento. b) Primer nivel de refinamiento, elemento triangular con burbuja. c) Segundo nivel de refinamiento, el macroelemento es dividido en tres elementos lineales (nodo interior localizado en el centroide del elemento). d) Cuarto nivel de refinamiento, se añade una función de burbuja cuadrática a cada subelemento (nodos interiores asociados a la función burbuja localizados en el centroide de cada subelemento).	100
5.4. Elementos cuadrangulares. a) Elemento cuadrangular bilineal sin refinamiento. b) Primer nivel de refinamiento, elemento con burbuja. c) Segundo nivel de refinamiento, el macroelemento es dividido en cuatro elementos lineales (el nodo interior se ubica en el centroide del elemento). d) Cuarto nivel de refinamiento, se añade una función burbuja cuadrática a cada subelemento (nodos interiores asociados a la función burbuja localizados en el centroide de cada subelemento). e) Refinamiento con elementos bilineales. f) Refinamiento con elementos bilineales enriquecidos con burbujas cuadráticas.	101
5.5. Esquema de un elemento cuadrangular con refinamiento de elementos bilineales en el sistema natural del elemento. La localización de los nodos interiores es tal que, longitud de las aristas interiores l es constante. . . .	102
5.6. Elementos Tetraedrales. a) Elemento tetraedral lineal sin refinamiento. b) Primer nivel de refinamiento, elemento con burbuja. c) Segundo nivel de refinamiento, el macroelemento es dividido en cuatro elementos lineales (el nodo interior se ubica en el centroide del elemento). d) Cuarto nivel de refinamiento, se añade una función burbuja cuadrática a cada subelemento (nodos interiores asociados a la función burbuja localizados en el centroide de cada subelemento).	103

5.7.	Elementos Hexaedrales. a) Elemento hexaedral trilineal sin refinamiento. b) Primer nivel de refinamiento, elemento con burbuja. c) Segundo nivel de refinamiento, el macroelemento es dividido en siete elementos trilineales. d) Cuarto nivel de refinamiento, se añade una función burbuja cuadrática a cada subelemento (nodos interiores asociados a la función burbuja localizados en el centroide de cada subelemento).	104
5.8.	Algoritmo de cálculo por elementos finitos con elementos finitos inmersos	108
5.9.	Corazón Humano, dividido en 8 dominios.	110
5.10.	Coefficiente de difusión en sentido longitudinal para diferentes tamaños de malla y diferentes tipos de elementos bidimensionales y tridimensionales. El coeficiente corresponde a la misma velocidad longitudinal y transversal.	111
5.11.	Curvas de aceleración del código para diferentes tipos de elementos. .	114
6.1.	Representación tridimensional de las zonas isquémicas, zona isquémica central (ZC), zona de borde (ZB) y zona normal (ZN) y los tamaños y localización de las mismas.	120
6.2.	Morfología de la zona isquémica.	121
6.3.	Dominio computacional, usado en el cálculo. La figura detalla la zona isquémica y la dirección de las fibras musculares, en endocardio, midmiocardio y epicardio.	123
6.4.	Potencial de acción a diferentes tiempos en un tejido 2D y 3D. En el tejido 3D que posee el centro de la zona isquémica en el plano medio del paralelepípedo (ZC de 20 mm) la reentrada se produce en el plano medio (IA de 168 ms), en cambio en el que tiene el centro de la zona isquémica sobre el epicardio (ZC de 25 mm) la reentrada se produce aproximadamente a 4 mm de la superficie del epicardio (IA de 187 ms).125	
7.1.	Vista tridimensional de la orientación de las fibras en la superficie. . .	131
7.2.	El área coloreada muestran la componente Z del Vector Propio correspondiente a la dirección principal (dirección de la fibra).	131
7.3.	Vista tridimensional de las fibras en ambos ventrículos. Imagen tomada de la pagina de Patric Helm.	132
7.4.	Figura tomada de [42], en el que se le han agregado los números para identificar los puntos de activación	134

7.5. Localización de los electrodos de las derivaciones precordiales.	136
7.6. Heterogeneidad celular transmural. En los cortes se representa en color el área ocupada por endocardio, mid-miocardio y epicardio para cada caso, el corte mostrado corresponde a una distancia de 81 mm desde el ápex. Los porcentajes en volumen de cada caso están listados en la Tabla 7.2.	138
7.7. Zonas de estímulo.	139
7.8. Ubicación del corazón en el torax, y puntos precordiales en donde se recoge la señal del electrocardiograma.	140
7.9. Isócronas con distintas zonas de estímulo.	141
7.10. Imagen histológica de un ventrículo izquierdo de corazón de vaca mostrando los músculos papilares y el sistemas de excitación/conducción. Tomado del [74].	142
7.11. Electrocardiogramas normales tomados en las seis derivaciones torácicas estándar [49]	143
7.12. ECG y PA a distintos tiempos para la relación de EPI=22 %, MID=71 %, ENDO=7 % (Caso 1).	145
7.13. Potencial a distintos tiempos para la relación de EPI=32.5 %, MID=67.5 %, ENDO=0 % (Caso 2).	146
7.14. Potencial a distintos tiempos para la relación de EPI=42 %, MID=41 %, ENDO=17 % (Caso 3).	147
7.15. Efecto de las condiciones de isquemia en la velocidad de conducción. Las tres condiciones de isquemia fueron aplicadas con diferentes niveles de severidad, excepto para la anoxia donde se consideró una única condición para diferentes niveles de hiperkalemia.	150
7.16. a) APD y ERP para diferentes niveles de hiperkalemia. La línea sólida corresponde a la condición de normoxia, y la línea a trazos a la condición de hipoxia. b) APD y ERP para diferentes niveles de acidosis.	151
7.17. Fracción de canales abiertos para los diferentes modelos celular y diferentes especies animales. Las líneas han sido colocadas para facilitar la visualización	153
7.18. Fracción de canales abiertos para los diferentes modelos celular del modelo ajustado. Se han dibujado también los resultados experimentales en otras especies animales	157

7.19. Heterogeneidad electrofisiológica en el corazón con isquemia aguda regional. La distribución del ADP_i es similar a la mostrada para el caso del ATP.	158
7.20. Localización de los focos ectópicos para las simulaciones del corazón isquémico. El punto P_1 se localiza en la zona que primero despolariza dentro de la zona isquémica. Los puntos P_2 y P_3 se localizan dentro de la zona de borde y en las proximidades de la misma respectivamente, alineados con la dirección de las fibras en el epicardio de la zona isquémica.	159
7.21. ECG en todas las derivaciones precordiales para el corazón isquémico (EPI=22 %, MID=71 %, ENDO=7 %). Quinto estímulo normal. . . .	160
7.22. Patrón de despolarización transmural para el punto P_3 (EPI=22 %, MID=71 %, ENDO=7 %). Ectópico con CI=418 ms.	161
7.23. Potencial a distintos tiempos para la relación de EPI=22 %, MID=71 %, ENDO=7 %. Ectópico con CI=418ms	162
7.24. Potencial a distintos tiempos para la relación de EPI=22 %, MID=71 %, ENDO=7 %. Ectópico con CI=428ms	163
7.25. ECG en derivaciones V1 y V5. Ectópico con CI=418 ms con estímulo normal a los 3950 ms	164
7.26. Potencial a distintos tiempos para la relación de EPI=22 %, MID=71 %, ENDO=7 %. Ectópico con CI=418 ms con estímulo normal a los 3950 ms	168
A.1. Numeración Local y funciones de forma elemento lineal	182
A.2. Numeración Local y funciones de forma del elemento unidimensional con burbuja	182
A.3. Macroelementos unidimensionales	183
A.4. Numeración local y vista en perspectiva de la función de forma 1 y 3, para un triángulo lineal	184
A.5. Numeración local y la función de forma 1 y 4 para un elemento triangular con burbuja	185
A.6. Numeración local y vista en perspectiva de las funciones de forma 1 y 3 del elemento cuadrilátero lineal	185
A.7. Numeración local y vista de las funciones de forma 1 y 5 del elemento cuadrilátero con burbuja	186

A.8. Macroelementos triangulares	187
A.9. Macroelementos cuadriláteros	188
A.10. Elementos tridimensionales	190
A.11. Macroelementos tridimensionales	192
B.1. Variación del coeficiente de difusión para el modelo de ten Tusscher. Matriz de masa, M_C consistente, M_L integración nodal	200
B.2. Variación del coeficiente de difusión del modelo de Luo Rudy. Matriz de masa, M_C consistente, M_L integración nodal	201
B.3. PA del modelo de ten Tusscher. Matriz de masa, M_C consistente, M_L integración nodal. Las curvas están desplazadas para su visualización.	201
B.4. PA del modelo de Luo Rudy. Matriz de masa, M_C consistente, M_L integración nodal. Las curvas están desplazadas para su visualización.	202

Índice de tablas

1.1. Rango de valores normales de intervalos del ECG	19
3.1. Aproximación a una derivada primera genérica para una malla uniforme .	55
3.2. Aproximación a una derivada segunda genérica para una malla uniforme .	55
3.3. Aproximación a una derivada cruzada genérica para una malla uniforme .	56
3.4. Coeficiente de difusión longitudinal y transversal para distintos tamaños de malla para el modelo de Ten Tusscher. Se ha respetado una velocidad longitudinal y transversal de $69[cm/seg]$ y $47[cm/seg]$ respectivamente	67
3.5. Coeficiente de difusión longitudinal y transversal para distintos tamaños de malla para el modelo de Luo Rudy. Se ha respetado una velocidad longitudinal y transversal de $42,5[cm/seg]$ y $12,5[cm/seg]$ respectivamente	70
3.6. Tiempo característico de difusión, para el modelo de ten Tusscher en sentido transversal	71
4.1. Definición de los operadores de las derivadas para una malla uniforme, hasta un orden de aproximación $\mathcal{O}(h^2)$	77

4.2.	Orden de convergencia para un esquema de segundo y cuarto orden con condiciones de contorno de Neumann. Para el método de 4 ^o orden se explicitó la derivada segunda en el contorno (condición de Dirichlet).	87
4.3.	Coeficiente de difusión en sentido longitudinal y transversal respetando un velocidad longitudinal y transversal de 42,5 cm/seg y 12,5 cm/seg respectivamente.	90
4.4.	Relación de grados de libertad entre mallas de diferente orden. . . .	93
5.1.	Número de nodos y elementos de una malla de <i>voxels</i> de un corazón de diferentes tamaños, h . Con un solo nivel de refinamiento usando elementos hexaédricos lineales y con burbuja. (DOF: grados de libertad, DOF-L: DOF macroelemento con hexaedros lineales, DOF-B: DOF macroelemento con hexaedros con burbuja)	99
5.2.	Tiempo de CPU para diferentes elementos para diferente número de procesos.	113
5.3.	Porcentaje de tiempo consumido por el <i>solver</i> en una iteración, para los distintos tipos de elementos, para un paralelepípedo de 5,5 x 5,5 x 2,0 cm ³ de $h = 0,05$ cm.	115
5.4.	Corazón Voxelizado. (GDL: grados de libertad, Op. ME: operaciones en el macro elemento.)	115
6.1.	Posición del centro y tamaño de la zona isquémica, de los casos de isquemia aguda regional considerados.	122
6.2.	Velocidad en las diferentes zonas para el caso 2D y los casos 3D . . .	124
6.3.	Ventana vulnerable para el caso 2D y los casos 3D con 0° de imbricación para los casos tratados.	126
7.1.	Definición del ECG de 12 derivaciones	135
7.2.	Heterogeneidad celular transmural. Porcentaje en volumen de los diferentes tipos de células.	138
7.3.	Valores de ADP (valor superior) y ERP(valor inferior) en mseg para los tres tipos celulares para las tres condiciones de isquemia estudiadas. Los valores para $[K^+]_o$, han sido limitados hasta aquellos valores en los que no ocurre el bloqueo debido a la hipoxia.	152
7.4.	Valores de concentraciones iónicas en condiciones normales e isquémicas empleadas en las simulaciones	155

7.5.	Parámetros modificados de la corriente I_{KATP} para los diferentes modelos de célula y valor de la duración del potencial de acción en condiciones normales e isquémicas obtenidos con el modelo	156
7.6.	Parámetros de isquemia utilizados en la simulación numérica.	158
A.1.	Elemento y macro elemento cuadrilátero. Modelo de Ten Tusscher . .	193
A.2.	Elemento y macro elemento hexaédrico. Modelo de Ten Tusscher . . .	194
B.1.	Elementos unidimensionales. Contribución a la matriz de masa de cada uno de los elementos. La fracción corresponde a la longitud total del elemento/macroelemento	196
B.2.	Elementos triangulares. Contribución a la matriz de masa de cada uno de los nodos. La fracción corresponde al área total del elemento/macroelemento	197
B.3.	Elementos cuadriláteros. Contribución a la matriz de masa de cada uno de los nodos. La fracción corresponde al área total del elemento/macroelemento	197
B.4.	Elementos tetraédricos. Contribución a la matriz de masa de cada uno de los nodos. La fracción corresponde al volumen total del elemento/macroelemento	198
B.5.	Elementos hexaédricos. Contribución a la matriz de masa de cada uno de los nodos. La fracción corresponde al volumen total del elemento/macroelemento	198
B.6.	Modelo de ten Tusscher con $\Delta t = 0,02$ mseg, $V_L = 70$ cm/seg y $V_T = 35$ cm/seg	199
B.7.	Modelo de Luo Rudy con $\Delta t = 0,02$ mseg, $V_L = 42,5$ cm/seg y $V_T = 12,5$ cm/seg	200

CAPÍTULO 1

Introducción

1.1. Anatomía

El Corazón está ubicado en la cavidad torácica, en el mediastino medio, entre los dos pulmones e inmediatamente retro-esternal, es decir, tiene por delante el esternón y los cartílagos costales de la tercera, cuarta y quinta costillas, derechas e izquierdas. El tercio derecho del Corazón, apenas sobresale del borde esternal derecho y los dos tercios restantes, se sitúan a la izquierda, terminando en una punta (ver Figura 1.1) . Su cara inferior descansa, sobre el músculo Diafragma, que separa la cavidad torácica de la cavidad abdominal. Está orientado en el espacio, desde arriba hacia abajo, de derecha a izquierda y desde atrás hacia adelante y el tamaño y peso, varían en forma considerable según la edad y sexo, pero en un adulto joven de estatura media, el corazón pesa entre 270 y 300 gramos. Está recubierto externamente por dos hojas de tejido seroso, llamadas Pericardio, una de ellas íntimamente adherida al órgano (epicardio) y otra que, continuándose con la primera, se refleja en la base en torno al corazón para rodearlo completamente (pericardio propiamente dicho); entre las dos hojas, que no están adheridas entre sí, existe una cavidad virtual que permite los libres movimientos de la contracción cardíaca. Está sostenido desde su parte superior por los grandes troncos arteriales. Estos son la arteria Aorta, arteria Pulmonar, Vena

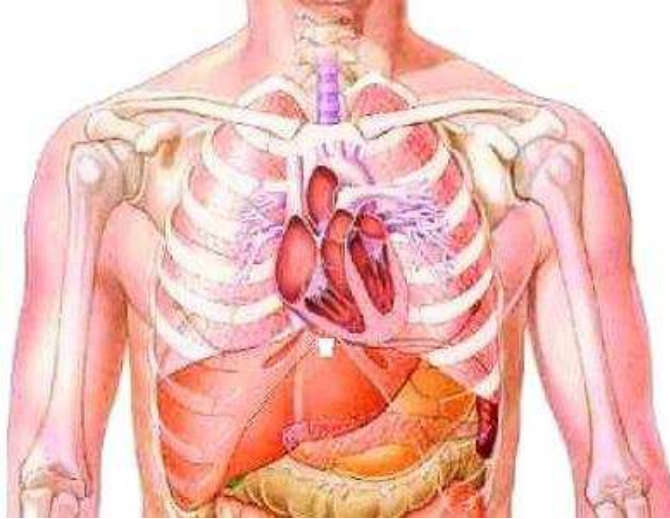


Figura 1.1: Ubicación del corazón en el tórax.

Cava Superior, Vena Cava Inferior y cuatro Venas Pulmonares.

Morfología interna. En su interior pueden observarse cuatro cavidades, dos superiores llamadas: aurícula derecha y aurícula izquierda, y dos inferiores, llamadas: ventrículo derecho, y ventrículo izquierdo respectivamente. Las aurículas están separadas entre sí por un tabique o septum interauricular y los ventrículos por el septum interventricular. Ambos tabiques se continúan uno con otro, formando una verdadera pared membranosa-muscular que separa al corazón en dos cavidades derechas y dos cavidades izquierdas (ver Figura 1.2). Esta separación es funcional, ya que las cavidades derechas se conectan con la circulación Pulmonar y las cavidades izquierdas, con la circulación general Sistémica.

A la aurícula derecha llegan las venas Cavas Superior e Inferior trayendo sangre carbo-oxigenada de todo el organismo. Pasa al ventrículo derecho, el cual al contraerse (Sístole Ventricular), la envía a la arteria Pulmonar que se dirige a ambos pulmones para efectuar el intercambio gaseoso. La sangre oxigenada regresa a la aurícula izquierda por medio de las cuatro venas pulmonares y ya en el ventrículo izquierdo, es expulsada hacia la arteria Aorta para ser distribuida por todo el organismo.

Las aurículas se comunican con los ventrículos a través de sendas válvulas, cuya función es abrirse para permitir el ingreso de sangre en la cavidad, luego de cerrarse herméticamente, durante la sístole, para impedir que la misma refluya hacia atrás. Estas válvulas son la Mitral, entre aurícula y ventrículo izquierdos y la Tricúspide, entre aurícula y ventrículo derechos.

El ventrículo izquierdo vuelca su contenido a la arteria Aorta a través de la válvula Aórtica y el ventrículo derecho descarga a la arteria Pulmonar a través de la válvula Pulmonar. Ambas válvulas poseen tres valvas llamadas semilunares o sigmoideas formando una especie de estrella de tres puntas. A diferencia de las válvulas aurículo-ventriculares, estas carecen de cuerdas tendinosas que las sostenga y se cierran herméticamente ya que se parecen a diminutos paracaídas, que se abomban y contactan entre sí.

Anatómicamente el ventrículo derecho es delgado, ya que debe contraerse en contra de una presión muy baja. Su pared mide entre 4 y 5 mm. de espesor. El ventrículo izquierdo debe vencer la resistencia o presión arterial sistémica, por lo tanto su fuerza de contracción debe ser mayor. Por este motivo de sus paredes son más gruesas, con un espesor de entre 8 y 15 mm.

El ciclo cardíaco se compone de tres fases:

1. Sístole auricular: fase en la cual las aurículas se contraen, se corresponde eléctricamente con la despolarización auricular.
2. Sístole ventricular: fase en la cual los ventrículos se contraen, se corresponde eléctricamente con la despolarización ventricular.
3. Díastole: fase en la cual el músculo cardíaco se relaja, eléctricamente se corresponde con la repolarización ventricular.

Arterias coronarias. El músculo cardíaco necesita un aporte continuo de oxígeno y nutrientes. Este se realiza a través de las arterias coronarias, que emergen de la Aorta en los Senos Coronarios derecho e izquierdo, dando origen a dos troncos principales, Arteria Coronaria Izquierda y Arteria Coronaria Derecha, que se ramifican por todo el Corazón constituyendo el árbol coronario, ver Figura 1.3.

La Coronaria Izquierda irriga a la cara anterior, septum anterior y pared lateral del ventrículo izquierdo. La pared diafragmática y el septum posterior se irrigan

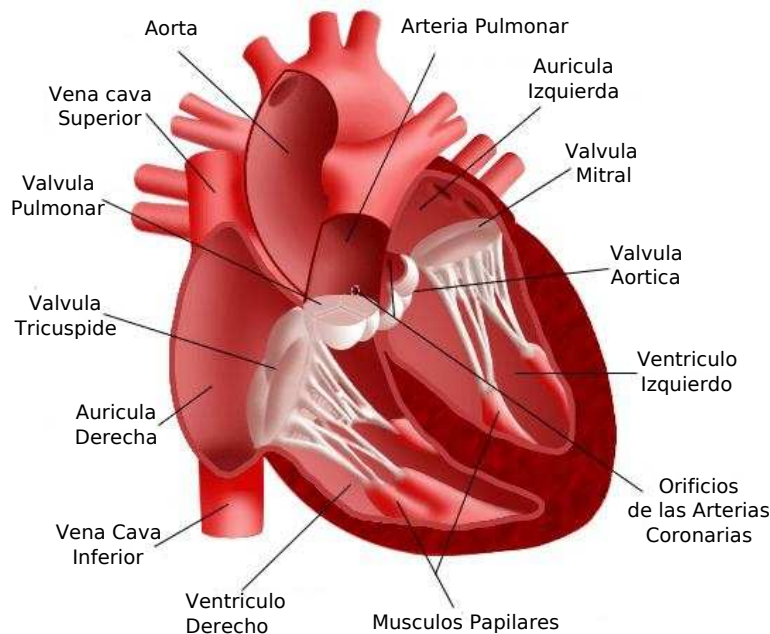


Figura 1.2: Principales Arterias, Venas y morfología interna.

a través de la arteria Descendente Posterior, que puede ser rama de la coronaria derecha ("dominancia derecha") o de la Circunfleja ("dominancia izquierda").

El trayecto de las arterias coronarias principales es epicárdico, siguiendo los surcos que separan sus cavidades, surcos interauriculares, interventriculares y aurículoventriculares. Luego sus ramas penetran el miocardio, irrigando el mismo y terminan en múltiples ramificaciones en el endocardio.

■ Arteria Coronaria Izquierda.

Nace en un orificio único, en el seno coronario izquierdo. El tronco de la coronaria izquierda, es corto y grueso sin dar ninguna rama importante, se bifurca en dos ramas: la Arteria Descendente Anterior y la Arteria Circunfleja. Entre ambas, nacen de una a tres ramas diagonales que descienden hasta la punta del Corazón.

Arteria Descendente Anterior Izquierda. Parece ser la continuación directa del tronco de la coronaria izquierda. Emite ramas en dos direcciones: la

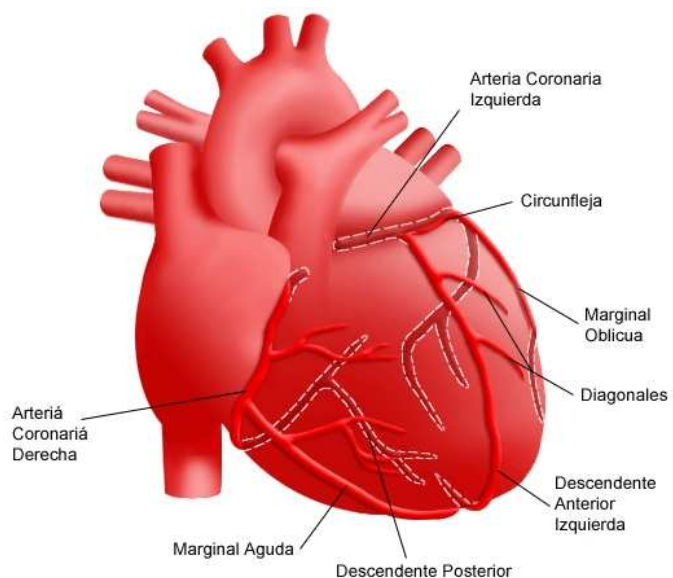


Figura 1.3: Arterias Coronarias.

que se distribuye por la pared libre del ventrículo izquierdo y las que penetran en el septum interventricular. Llega a la punta del Corazón, la rodea y asciende entre dos y cinco cm, por el surco interventricular posterior.

Arteria Circunfleja Izquierda. Nace del tronco de la Coronaria Izquierda, formando un ángulo de 90° . Asciende por el surco aurículoventricular izquierdo y se dirige hacia el borde externo del ventrículo izquierdo y baja por éste, hasta la punta de Corazón. Durante su paso por el borde izquierdo, da origen a ramas importantes que se extienden por la cara posterior e inferior del Corazón. Emite también dos ramas auriculares que se distribuyen por toda la aurícula izquierda.

■ **Arteria Coronaria Derecha.**

Se origina en el seno coronario derecho y su diámetro en el origen es de dos a tres mm. Se curva hacia la derecha y transcurre por el surco aurículoventricular derecho hasta llegar a las cercanías de la Cruz del Corazón. La Cruz del Corazón es la zona donde se cruzan el surco aurículoventricular con el surco interventricular posterior. En este punto la arteria coronaria derecha se divide

en dos ramas terminales:

Arteria Descendente Posterior. Sigue por el surco interventricular posterior, irriga la pared posterior e inferior del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo. Emite la Arteria del Nódulo A-V se anastomosa con ramas terminales de la Descendente Anterior.

Arteria Aurículoventricular. Sigue el surco del mismo nombre e irriga la cara posterior y diafragmática.

En todo su trayecto la arteria coronaria derecha emite varias ramas importantes:

Arteria del Cono, en la mitad de los casos se origina en la coronaria derecha y en la otra mitad nace directamente del seno coronario derecho, pareciendo una tercera arteria coronaria. Es de escaso calibre, rodea el trato de salida del ventrículo derecho y se anastomosa con ramas de la arteria descendente anterior formando el anillo anastomótico de VIEUSSENS.

Arteria del Nódulo Sinusal, en el 60 % de los seres humanos, es rama de la Coronaria Derecha y en el 40 % restante, nace de la Arteria Circunfleja. Recorre la pared anterior de la aurícula derecha, alcanza la desembocadura de la Vena Cava Superior y luego ingresa en el Sulcus Terminalis, alcanzando el nódulo Sinusal.

1.2. Actividad eléctrica del corazón, estimulación y conducción.

Las células cardíacas, en su conjunto, generan sus propios estímulos para luego conducirlos rápidamente y activar los mecanismos contráctiles dentro de las mismas. Éstas constituyen el sistema de excitación y conducción del corazón, cuyo funcionamiento explicaremos a continuación. La Figura 1.4 muestra el sistema de estimulación y conducción del corazón. Los estímulos cardíacos se originan en forma normal en el Nódulo Sinusal (SA), o de Keith y Flack (marcapasos normal de Corazón), ubicado en la unión de la Vena Cava superior con la aurícula derecha. El estímulo eléctrico generado viaja por los haces inter-nodales anterior, medio y posterior hasta el nódulo aurículo-ventricular (AV), o de Aschoff-Tawara, ubicado en el endocardio de la misma aurícula derecha pero en la región septal, inmediatamente

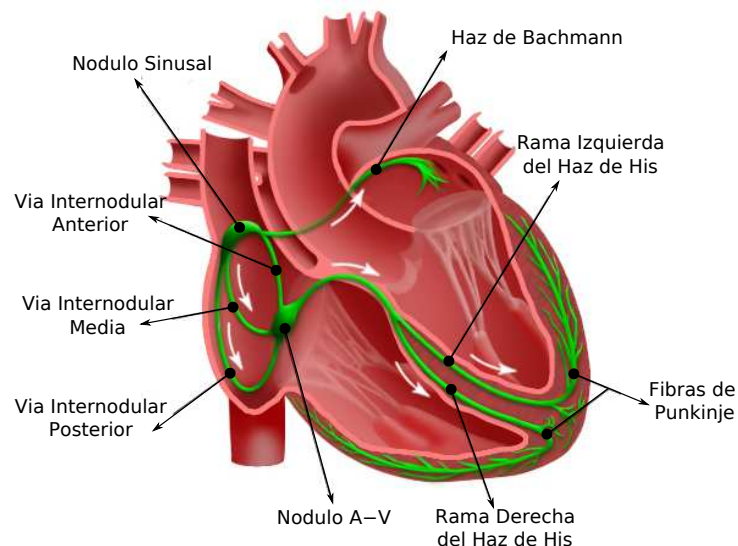


Figura 1.4: Sistema eléctrico del corazón, se muestra la totalidad del sistema desde el SA hasta las arborizaciones de Purkinje.

por encima de la inserción de la valva septal de la válvula Tricúspide. El nódulo AV se prolonga en el ventrículo formando el Haz de His. El sector donde concurren los tres haces internodales y el Haz de His se conoce como Unión Aurículo-Ventricular. El haz de His, desciende por el septo inter-ventricular, donde se divide en dos ramas principales: tronco de la Rama izquierda y tronco de la Rama derecha.

La rama derecha desciende por la cara derecha del tabique inter-ventricular, hasta la base del músculo papilar anterior, donde termina en una profusa ramificación o Red de Purkinje. El tronco de la rama izquierda atraviesa el septo y desciende por su cara izquierda, dividiéndose inmediatamente en una rama anterior que activa la cara antero-superior del ventrículo izquierdo. Esta rama está en contacto con la válvula aórtica y es más larga y delgada que su compañera posterior. La rama posterior, mucho más corta y gruesa, termina en la cara posterior e inferior del Corazón. Todas las ramas terminan en la red de Purkinje, que se ubica en forma sub-endocárdica inter-conectándose entre sí, de modo que la interrupción de la conducción de los estímulos por una de ellas, no impide la activación del músculo.

La velocidad de conducción del estímulo dentro de este sistema no es uniforme, aceptándose los valores promedios siguientes:

- | | |
|-----------------------------|----------------|
| 1. Fibras de Purkinje: | 2 m/s. |
| 2. Musculatura auricular: | 0,8 a 1 m/s. |
| 3. Musculatura ventricular: | 0,5 a 0,7 m/s. |
| 4. Nódulo AV: | 0,2 m/s. |

La baja velocidad de propagación en el nódulo AV parece establecida para proteger a los ventrículos de impulsos demasiado rápidos que pueden originarse en las aurículas. A continuación se describen los elementos más importantes del sistema de conducción cardíaca.

Nódulo sinusal (SA). Es un acúmulo de miofibrillas de unos 15 mm de longitud; 5 mm a 7 mm de ancho y 2 mm de grosor, rico en colágeno, y situado en la parte superior de la aurícula derecha [82]. En él se origina la excitación normal del miocardio, de donde se deriva el nombre de ritmo sinusal para dicho marcapaso (Figura 1.4). El SA es el centro automático primario del corazón. Tiene una generosa irrigación sanguínea que se logra mayormente por la arteria coronaria derecha pero también recibe sangre de la coronaria izquierda. También posee un gran número de terminaciones nerviosas que también lo rodean, de ahí la posibilidad de influir en sus funciones por medio de fármacos.

Haces internodales. En el miocardio auricular existen 3 vías de tejido específicas que establecen un puente anatomofuncional entre los nódulos SA y AV, los haces internodales anterior, medio y posterior. De estos tres haces, han sido muy bien estudiados los de Bachmann y Wenckebach. Estos haces establecen las vías anatómicas que garantizan la comunicación eléctrica entre las 2 aurículas y los 2 nódulos, asegurando la progresión del estímulo desde su origen en las aurículas hasta su entrada a los ventrículos.

Nódulo Aurículo Ventricular (AV). El nódulo de AV mide de 5 a 6 mm de longitud, 2 a 3 mm de ancho y 1,5 mm de espesor [82]. Está situado más bien en el tabique interauricular, en su porción más posterior e inferior. Se halla rodeado por el seno coronario y la desembocadura de la vena cava inferior. Su irrigación depende de la arteria coronaria derecha. El nódulo AV es considerado como parte integrante de un sistema anatómico mucho más extenso denominado de la unión integrado por las siguientes estructuras anatómicas:

- Regiones auriculares adyacentes al nódulo AV.
- El propio nódulo AV.
- El haz de His.
- Las porciones proximales del haz.

Haz de His. Es una prolongación del nódulo AV; se encuentra situado en la porción muscular del tabique interventricular; mide, aproximadamente, de 10 a 20 mm de longitud, y tiene un diámetro entre 1 y 4 mm. Recibe su vascularización de la coronaria izquierda.

Rama izquierda del haz de His. Es el resultado de la bifurcación del haz de His dirigida al ventrículo izquierdo. Sus fibras terminan en el ápex y en los músculos papilares anterior y posterior. Su posición anatómica es subendocárdica.

Fascículos anterior y posterior de la rama izquierda. La rama izquierda se bifurca, casi de inmediato, en 2 fascículos: uno anterior y otro posterior que, en apariencia, ya desde el haz de His, tienen delimitadas las fibras para cada fascículo. El fascículo anterior es más largo y delgado que el fascículo posterior. Ambos terminan insertándose en los músculos papilares anterior y posterior del ventrículo izquierdo. Los 2 fascículos reciben sangre de ambas arterias coronarias.

Rama derecha del haz de His. Se dirige al ventrículo derecho y termina también en los músculos papilares. Aparece como una continuación del haz de His después que se ha desprendido la rama izquierda. Es irrigada por la coronaria izquierda.

Red de Purkinje. Forma una malla tupida que invade las paredes ventriculares y termina confundándose con las fibras miocárdicas sincitiales. Recibe su irrigación de las arterias que nutren las regiones miocárdicas donde se asienta. La disposición anatómica de la red de Purkinje es fundamental para entender la morfogénesis de las ondas del electrocardiograma.

1.3. Potencial de acción.

El potencial de acción (PA) es una señal bioeléctrica que corresponde a la diferencia de potencial entre el medio intracelular y extracelular, separados por la membrana celular. La membrana, además de separar los medios, contiene canales iónicos, intercambiadores y bombas electrogénicas que permiten movilidad pasiva y activa de iones entre ambos medios.

Este intercambio de iones se produce gracias a la diferencia de concentraciones iónicas entre los dos medios y por tanto debido a las fuerzas de difusión y de campo eléctrico. Así pues, este flujo dinámico de iones a través de la membrana es el mecanismo responsable de la generación del potencial de acción. En la Figura 1.5 se representa el potencial de acción en células cardíacas y sus diferentes fases. También se pueden apreciar las diferentes corrientes que influyen en el mismo.

Además diferentes tejidos cardíacos tienen diferentes canales iónicos y por ende diferente forma en el potencial de acción. Por lo cual en las secciones siguientes veremos como están compuestas las fases del potencial de acción y los canales iónicos para los diferentes tejidos.

1.3.1. Fases del PA

El PA consta de varias fases (Fase 0, 1, 2, 3 y 4), las cuales se caracterizan por la activación de distintas corrientes iónicas. Las fases del PA se pueden describir brevemente como:

- **Fase 0.** Consiste en una fase inicial creciente del potencial de acción (aproximadamente 1 ms) y es lograda por la corriente de sodio (I_{Na}) y la corriente diferida de entrada de calcio ($I_{Ca(L)}$). La primera corriente en activarse es la I_{Na} , cuyo elevado valor pico produce una rápida subida del potencial de membrana que permite la activación de la $I_{Ca(L)}$, la cual seguirá activada durante el resto de la despolarización y durante toda la meseta.
- **Fase 1.** Después de que el potencial de acción ha alcanzado su valor pico, una rápida repolarización ocurre y se atribuye a la activación de las componentes de la corriente transitoria de salida de potasio (I_{to}). La magnitud de I_{to} varía marcadamente en diferentes localizaciones del corazón a la vez que es modulada dinámicamente por el ritmo cardíaco y otros factores. La densidad de I_{to} es

corriente I_{Kr} controla la porción inicial de la repolarización mientras que I_{K1} controla la porción tardía.

- **Fase 4.** El potencial de membrana de la célula está en reposo, siendo éste similar al potencial de equilibrio del ión de potasio, y la corriente rectificadora inversa de potasio (I_{K1}) está activa.

1.3.2. PA en diferentes tejidos

Nodo sinusal. Se caracteriza por sus 4 fases de despolarización, y porque da lugar a la actividad de marcapasos. La fase 4 de despolarización se debe a la alta densidad de las corrientes de marcapasos y la falta de I_{K1} , que también explica el estado relativo de despolarización de dicho tejido. Los canales de sodio son escasos y la elevación del PA es lenta, ya que está mediado principalmente por el $I_{Ca,(L)}$. No hay fase 1, debido a la falta de I_{to} . La duración del PA es corto y la frecuencia de despolarización es determinada por la modulación simpática y parasimpática de I_f (responsable de la actividad de marcapasos).

Tejido Auricular. El PA auricular tiene una abrupta pendiente de subida, lo cual nos da un rápida conducción de la aurícula derecha a la aurícula izquierda y desde el nodo sinusal al nodo AV. Tiene fase 1 seguida de una breve fase de meseta y una rápida repolarización.

Nodo aurículo-ventricular. El PA del nodo AV es similar al nodo sinusal debido a la falta I_{Na} . La conducción a través del nodo AV es debida a la presencia de la corriente $I_{Ca,(L)}$ y la velocidad de propagación es lenta. La $I_{Ca,(L)}$ es activada por la estimulación simpática e inhibida por la parasimpática, que son determinantes importantes de la conducción a través del impulso de nodo AV. La fase 4 de despolarización no es tan prominente como en el nodo sinusal.

Haz de His y fibras de Purkinje. Las fibras del Haz de His y Purkinje tienen una alta densidad de I_{Na} que facilitan la rápida conducción de los impulsos, para que miocitos ventriculares puedan ser activados sincronamente. Además, tiene una alta corriente I_{K1} y una débil corriente de marcapasos. Por lo tanto, este tejido se caracteriza por un potencial de reposo de -90 mV, que es cercano al potencial de reposo del potasio, y una lenta despolarización diastólica.

Tejido Ventricular. Los miocitos ventriculares tienen una densidad de I_{Na} e I_{K1} que es superior a la de los miocitos auriculares, y el potencial de reposo de estas células es cercano a -90 mV. La configuración del potencial de acción varía de acuerdo a la ubicación dentro del ventrículo. Los miocitos de la capa epicárdica tienen una alta densidad de I_{to} ; esto conlleva a una marcada repolarización en la fase 1 seguida de una despolarización de la corriente de calcio, lo que genera la configuración característica de espiga-domo. En cambio la capa endocárdica tiene mucho menor densidad de I_{to} con un apreciable reducción de la amplitud de la fase 1. La capa media, miocardio, está formada por las llamadas células M, que tienen fuertes corrientes I_{to} pero corriente I_K más débiles y retrasadas, así como corrientes de sodio activadas por compuertas más lentas. Por estas razones, el potencial de acción de células M se caracteriza por una configuración de espiga-domo y una duración del PA superior al de las células epicárdicas y endocárdicas.

1.4. Potencial umbral.

Corresponde al valor del potencial de membrana a partir del cual se genera un potencial de acción. En las células no automáticas, este potencial se alcanza a través de flujos iónicos que proceden de células vecinas despolarizadas. En las células automáticas el potencial umbral puede alcanzarse por la despolarización diastólica espontánea de sí misma.

Las células automáticas no tienen un potencial de membrana estable en reposo, porque continuamente descargan PA, y cuando no lo hacen están aumentando su despolarización para llegar al umbral de los canales de Na^+ ó Ca^{2+} y descargar el PA.

1.5. Excitabilidad de las células cardíacas.

La excitabilidad de las células cardíacas corresponde a la propiedad que poseen de generar un potencial de acción como consecuencia de un estímulo aplicado a ellas. Durante gran parte del potencial de acción, la célula no es excitable cualquiera sea la intensidad de la estimulación recibida. A esta fase del PA se la denomina fase de *refractoriedad*.

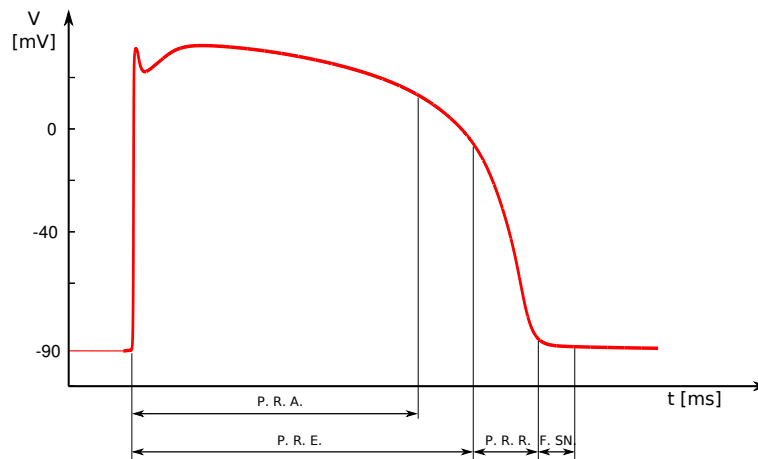


Figura 1.6: Períodos refractarios. Donde, P.R.A:Período refractario absoluto; P.R.E: Período refractario efectivo; P.R.R.: Período refractario relativo; F.SN.: Fase super-normal

Los períodos refractarios de las células cardíacas pueden ser clasificados de la siguiente manera (ver Figura 1.6):

- **Período refractario absoluto.** Corresponde a un estado de inexcitabilidad total. Este estado existe durante las fases 0, 1, 2 y en parte de la fase 3 en las células rápidas (células auriculares, ventriculares, del haz de His y de las fibras de Purkinje). En condiciones normales a partir de un valor de potencial de membrana de -55 mV , la célula recupera parcialmente su excitabilidad, lo que se demuestra estimulando la célula con corrientes supraumbrales. Las primeras respuestas generadas no son propagadas.
- **Período refractario efectivo.** Incluye el período refractario absoluto y aquel con respuestas generadas no propagadas. Éste termina cuando aparecen las primeras respuestas propagadas. Estas últimas sobrevienen a partir de potenciales bajos (poco negativos) y por otra parte en momentos en que las conductancias de los canales de despolarización no están aún recuperadas. Debido a esto los potenciales de acción que pueden sobrevinir en esta etapa tienen una fase 0 lenta y de escasa amplitud.

- **Período refractario relativo.** Es aquel en el cual las células sólo son excitables con corrientes supraumbrales, pero generan respuestas propagadas.
- **Fase supernormal de excitabilidad.** Período corto en el que estímulos subumbrales son capaces de generar un potencial de acción. Aparecen al final de la fase 3 solo en células rápidas.

Este mayor grado de excitabilidad de las fibras, sin embargo, ocurre durante potenciales de membrana poco negativos, y por tanto, las respuestas generadas son lentas. Por otra parte, el grado de recuperación de la excitabilidad en este período es heterogéneo, lo que conlleva el riesgo de respuestas desincronizadas a partir de un estímulo único (fase vulnerable).

- **Período refractario total.** Termina con el retorno de la excitabilidad completa después de la fase supernormal.
- **Período refractario funcional.** Es el intervalo más corto que separa 2 respuestas normalmente propagadas.

En las fibras lentas, el período refractario efectivo va más allá de la duración del potencial de acción. Esto se debe a la mayor constante de tiempo del canal lento (en comparación con el canal rápido) lo que hace que éste no esté en condiciones de reactivarse a pesar de haberse completado el potencial de acción.

1.6. Electrocardiograma. Actividad eléctrica de corazón

En 1893 el fisiólogo holandés Willem Einthoven presentó en una reunión de la Asociación Médica holandesa el término *electrocardiograma* (ECG o EKG) para nombrar un nuevo método no invasivo para investigaciones cardíacas. Los datos entregados por el electrocardiógrafo indican la actividad eléctrica en función del tiempo del corazón. Un trazado de un ECG normal de los latidos del corazón se compone de una onda P, un complejo QRS y la onda T.

La generación del ECG depende de cuatro procesos electrofisiológicos:

1. Generación del impulso eléctrico en el marcapasos principal del corazón (Nodo sinusal).

2. Transmisión de este impulso a través de las células especializadas en la conducción.
3. Despolarización: activación de las paredes del miocardio.
4. Repolarización: recuperación de las paredes del miocardio.

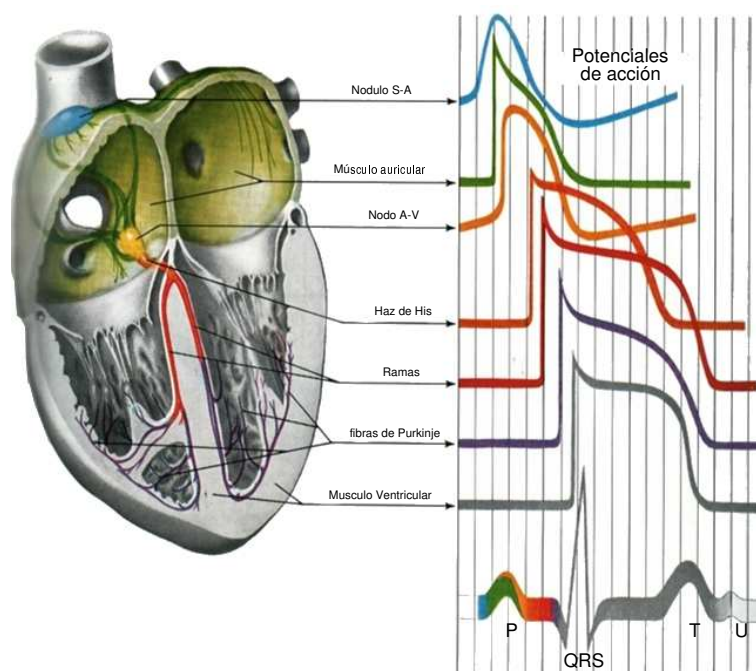


Figura 1.7: Sistema conductor del corazón y correlación con el ECG. Figura tomada de [51]

La Figura 1.7 muestra los PA de membrana para el sistema de conducción, músculos auriculares y ventriculares junto con su correlación con la actividad eléctrica registrada extracelularmente (ECG).

Cada potencial de acción en el corazón se origina cerca del extremo superior de la aurícula derecha, en el nodo SA. Este genera espontáneamente potenciales de acción a un ritmo regular, aunque el ritmo cardíaco está controlado por nervios del sistema nervioso simpático y el nervio vago del sistema nervioso parasimpático

que producen, respectivamente, su aceleración y deceleración. El PA generado se propaga a través de las aurículas y termina en el nodo AV. En este punto se produce un retardo para lograr una sincronización adecuada entre la acción de las aurículas y los ventrículos.

Luego, la excitación eléctrica se distribuye en los dos ventrículos por el haz de His y sus ramas derecha e izquierda, y el sistema de Purkinje para despolarizar los ventrículos.

La activación ventricular se realiza siguiendo las tres secuencias de despolarización siguientes:

1. Se activa el tabique interventricular por medio de la rama izquierda y se despolariza de izquierda a derecha.
2. Se activan simultáneamente las paredes libres ventriculares, que se despolarizan de endocardio a epicardio, con predominio de la activación ventricular izquierda.
3. Se activa la base ventricular, predominando la porción basal del ventrículo izquierdo que se despolariza hacia arriba.

En el Capítulo 7 sección 7.1.4 se describe con mayor detalle la secuencia de despolarización de un ventrículo humano.

La recuperación ventricular se efectúa de epicardio a endocardio, siguiendo un camino opuesto a la activación y en secuencia única. La onda de repolarización se produce al volver cada célula a su potencial de reposo.

Las ondas características del ECG se pueden identificar con eventos relacionados con la forma de propagación del potencial de acción que reflejan el ciclo de despolarización y repolarización del corazón.

- La onda P representa la despolarización de la musculatura auricular.
- El complejo QRS es el resultado combinado de la repolarización de la aurículas y la despolarización de los ventrículos que se producen casi simultáneamente.
- La onda T representa la repolarización ventricular y la onda U parece ser debida a la repolarización del sistema de conducción intraventricular (fibras de Purkinje), pero su mecanismo de producción se desconoce.

1.6.1. Intervalos del ECG

Los intervalos de tiempo entre las diferentes ondas del ECG son importantes en el diagnóstico electrocardiográfico, pues reflejan procesos electrofisiológicos y tienen implicaciones clínicas cuando están fuera del margen de variación normal. En la Figura 1.8 se muestran los intervalos, segmentos y ondas características del ECG.

El intervalo PR refleja en parte el tiempo de conducción auriculoventricular e incluye el tiempo necesario para la despolarización auricular, el retardo normal de la conducción en el nodo AV y el paso del impulso a través del haz de His y sus dos ramas hasta el principio de la despolarización ventricular. Se mide desde el inicio de la onda P al inicio del complejo QRS y su valor depende de la frecuencia cardíaca; si es mayor de 0,2 seg puede indicar un bloqueo del nodo AV.

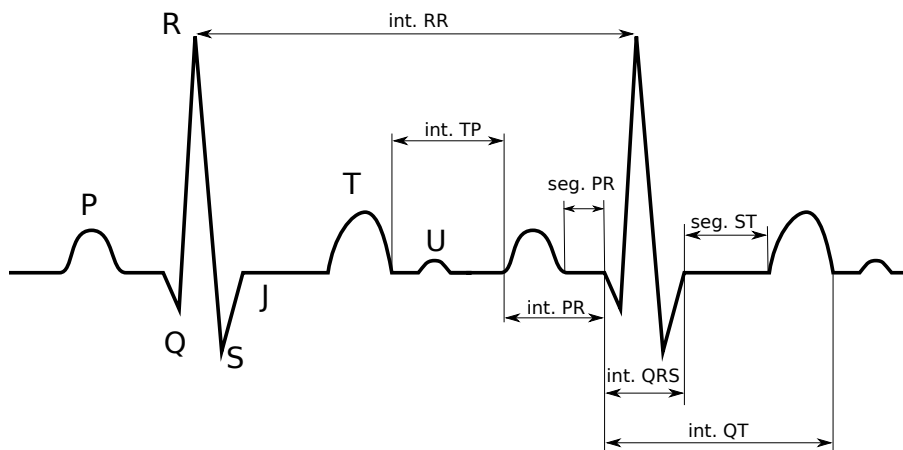


Figura 1.8: Forma, intervalos y segmentos del ECG

El intervalo QRS representa el tiempo de despolarización ventricular y se mide desde el inicio de la onda Q (o de la onda R si no existe onda Q) hasta el final de la onda S (o la onda R si no existe onda S). Un complejo QRS mayor de 0,11 seg puede deberse a bloqueo de rama, conducción intraventricular anormal, síndrome de preexcitación o hipertrofia ventricular.

El intervalo QT refleja el período total de los procesos de despolarización y repolarización ventricular y se mide desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T. Es importante seleccionar para la medición una derivación con ondas T bien definidas y que no tengan una onda U superpuesta a la onda T. Los valores

normales del intervalo QT dependen principalmente de la frecuencia cardíaca, y el sistema nervioso autónomo. Para corregirlo en función de la frecuencia cardíaca, normalmente se utiliza la fórmula de Bazett: $QT_c = QT/\sqrt{RR}$. Una de las anomalías del intervalo QT es su prolongación, que se presenta cuando el QT es mayor de 0,44 seg.

El intervalo RR es el intervalo comprendido entre dos ondas R consecutivas y dividido entre 60 seg representa la frecuencia cardíaca por minuto (fc) con un ritmo ventricular regular. La fc en reposo de un ritmo cardíaco normal que nace en el nodo sinusal oscila entre 60 y 100 latidos por minuto, aunque es normal que disminuya con el descanso y el sueño, y que aumente con fiebre, estrés, ejercicio, etc., como sucede en la bradicardia y taquicardia sinusal respectivamente.

El segmento PR es el intervalo entre el final de la onda P y el inicio del complejo QRS; normalmente es isoelectrico. El segmento TP es el intervalo entre el final de la onda T y el inicio de la siguiente onda P. Para frecuencias cardíacas normales, este segmento suele ser isoelectrico, pero para frecuencias rápidas la onda P se superpone a la onda T, por lo que este segmento desaparece. El punto J es la unión entre el complejo QRS y el segmento ST.

El segmento ST es el intervalo entre el punto J y el inicio de la onda T y representa el final de la despolarización y el inicio de la repolarización ventriculares. Se define como elevado o deprimido al relacionarlo con el segmento TP o el segmento PR. Los cambios en el segmento ST pueden indicar isquemia miocárdica.

En la Tabla 1.1 están los valores normales para los intervalos del ECG.

Parámetro ECG	Rango normal [seg]
Intervalo PR	0.12-0.20
Intervalo QRS	0.06-0.10
Segmento ST	0.05-0.15
Intervalo QT corregido	0.35-0.44
Intervalo RR	0.60-1.00

Tabla 1.1: Rango de valores normales de intervalos del ECG

1.6.2. Información proporcionada por el ECG

Con el ECG se puede medir o detectar las siguientes características cardíacas

1. Velocidad y ritmo mecánico del corazón.
2. Orientación del corazón en la cavidad torácica.
3. Hipertrofia del músculo cardíaco.
4. Daños en diversas partes del músculo cardíaco.
5. Falta de irrigación (isquemia) en el músculo cardíaco.
6. Patrones de actividad eléctrica anormal.

Con el uso del ECG se pueden diagnosticar lo siguientes:

1. Ritmo irregular del corazón
2. Bradicardias, ritmo cardíaco anormalmente lento.
3. Conducción anormal de los impulsos cardíacos, lo que puede sugerir actividad cardíaca subyacente o trastornos metabólicos.
4. Ataque cardíaco previo (infarto de miocardio).
5. Evolución de un ataque al corazón.
6. Deterioro del flujo sanguíneo al corazón durante un episodio transitorio de un ataque cardíaco (angina inestable).
7. Efectos sobre el corazón de varias enfermedades cardíacas o enfermedades sistémicas (como la presión arterial alta, tiroides, etc).
8. Efectos sobre el corazón de ciertas condiciones pulmonares (como el enfisema, embolia pulmonar, etc.)
9. Ciertas anomalías cardíacas congénitas.
10. Análisis de sangre anormales, electrolitos (potasio, calcio, magnesio).
11. Inflamación del corazón o de su revestimiento (miocarditis, pericarditis).

1.7. Isquemia miocárdica

La isquemia miocárdica es una situación patológica que se produce antes de un infarto de miocardio, que está originada por una reducción del aporte de oxígeno y nutrientes a las células afectadas. Esto introduce una serie de cambios electrofisiológicos que influyen en el potencial de acción y que pueden dar lugar a arritmias mortales, como aquellas producidas por reentradas [132] pudiendo desencadenar la fibrilación ventricular.

La isquemia miocárdica se divide en varias etapas, cuyas características dependen de la especie animal de la que se trate. Así, en corazones de gran tamaño (perros) las arritmias ventriculares tienen lugar en dos períodos separados en el tiempo, primero la isquemia temprana, que comienza con la obstrucción de la arteria y cuya duración es de 10-15 minutos y la segunda que comienza a los 15 o 20 minutos y se extiende de los 30 a 50 minutos. En cambio en corazones pequeños (conejo o cabaya) el período de arritmias comienza a los 6 minutos durando una media hora, siendo máximas las arritmias a los 10 o 12 minutos.

Los efectos electrofisiológicos de la isquemia aguda se pueden analizar a través sus tres componentes: la hipoxia, la acidosis y la hiperkalemia [71].

Hipoxia. Es la disminución del oxígeno en las células, lo que conlleva una disminución de la fosforilación oxidativa que produce por un lado la disminución en la concentración del Adenosín Tri-Fosfato (ATP) y un aumento en la de Adenosín Di-Fosfato (ADP) y otros metabolitos. En normoxia, la concentración de ATP intracelular es de 5 a 10 mmol/L y la de ADP es de 5 a 70 μ mol/L y a los 10 minutos de isquemia, la concentración de ATP es del 45% [127] y la de ADP se sitúa entre un 630 y un 3400% [3]. En concreto, para los miocitos de conejo, en normoxia la concentración de ATP es de 6.8 mmol/L y a los 10 minutos de isquemia dicha concentración baja hasta los 4,6 mmol/L [127].

Acidosis es la disminución del pH intra y extracelular. En normoxia el pH intracelular es de 7,3, valor que disminuye en una unidad a los 10 minutos del comienzo de la isquemia [69, 133].

Hiperkalemia consiste en un aumento de la concentración de potasio extracelular que tiene lugar en dos etapas. La primera etapa tiene lugar durante los primeros 4-8

minutos, en los que la concentración se duplica, estabilizándose en 10-12 mmol/L, a continuación dicha concentración oscila entre los 11 y 14 mmol/L [55] y por último, a partir de los 20 minutos comienza a aumentar de nuevo [127]. Este aumento en la concentración de potasio extracelular es un factor altamente arritmogénico, ya que, por un lado, provoca un aumento de el potencial de reposo reduciendo la excitabilidad del tejido, y por otro lado disminuye la velocidad de conducción (VC).

También se produce un aumento de la concentración intra o extracelular de otros iones, como en los de sodio, calcio, y magnesio [132].

La isquemia provoca inhomogeneidades en el tejido ya que los cambios electrofisiológicos previamente comentados solamente se producen en el tejido isquémico y no afectan a las células sanas. A su vez, no todas las células afectadas por la isquemia reportan las mismas propiedades. De hecho, entre la zona central isquémica (ZC) y la zona normal (ZN) existe una zona a la que se le denomina zona de borde (ZB).

La composición de esta zona ha sido analizada por distintos grupos. Por un lado, Janse y sus colaboradores estudiaron experimentalmente el corazón isquémico de un cerdo y describieron la ZB como una zona compuesta por conjuntos bien delimitados de células puramente isquémicas y conjuntos de células completamente sanas [62].

Por otro lado, otros autores describen esta zona como un conjunto de células afectadas por la isquemia aunque en menor grado que las células pertenecientes a la ZC. Así pues, las alteraciones electrofisiológicas varían gradualmente a lo largo de la ZB desde las condiciones normales de la ZN hasta las isquémicas de la ZC [23].

La variación de potasio extracelular se ha estudiado experimentalmente en corazones de cerdo y se ha observado que existe esta variación es progresiva a lo largo de 1 cm de tejido.

Todos estos cambios electrofisiológicos modifican el potencial de acción de las células isquémicas tal y como se describe a continuación. El potencial de reposo aumenta debido a la mayor concentración de potasio extracelular [45]. Al aumentar el potencial de reposo, se reduce la excitabilidad de la célula, disminuyéndose la velocidad de conducción. Este efecto se observa al cabo de dos minutos desde el comienzo de la isquemia [64]. Se recorta la duración del PA (APD) [55, 133] debido a la mayor concentración de potasio que provoca un aumento en la conductancia del canal rectificador inverso de potasio [99] y a la $I_{K(ATP)}$ [35]. Otras consecuencias importantes son la reducción del potencial de membrana máximo y de la velocidad de despolarización de la célula [20] y el aumento del período refractario (PR).

1.7.1. Reentradas

Durante la fase aguda de la isquemia miocárdica se producen reentradas que representan el mecanismo fundamental que provoca la taquicardia (TV) y la fibrilación ventricular (FV).

En la aurícula de conejo, por ejemplo, se conocen diferentes tipos de reentradas [4]. Una reentrada puede ser anatómica o funcional y ordenada o desordenada:

- Una reentrada es anatómica cuando el movimiento excitatorio es fijo y rodea un obstáculo anatómico no excitable.
- Una reentrada es funcional cuando rodea una zona de bloqueo funcional, que es una zona no excitable debido a la refractariedad en el momento en que llega el estímulo [4].
- La reentrada es ordenada si el lugar y el tamaño del circuito reentrante está bien localizado y definido y es desordenado en caso contrario.

Para que una reentrada se produzca, se necesita que se cumplan las siguientes condiciones:

1. La longitud del circuito (L) debe ser mayor que el producto entre la velocidad de conducción (VC) y el período refractario (PR), que es lo que se denomina longitud de onda de la excitación (λ) ($L > VC \cdot PR = \lambda$) [91].
2. Que se produzca un bloqueo unidireccional.

Por tanto, los mecanismos responsables de la aparición y mantenimiento de las reentradas son, por un lado, la disminución de la velocidad de conducción, que causa la disminución de λ , y, por otro lado, la aparición de inhomogeneidades en el período refractario y en la duración del PA, que son factores clave en el proceso del bloqueo unidireccional.

1.7.2. Patrones de reentrada más frecuentes

Experimentalmente se han registrado diferentes tipos de reentradas. Se han observado reentradas tanto en figura de ocho, durante la fase temprana de isquemia [64], como en espiral [9] (ver Figura 1.9).

Ambos tipos de reentradas se han reproducido en simulación mediante estímulos prematuros que se aplican a tejidos de dos dimensiones, tanto sanos como isquémicos: Las circulares en figura de ocho se han obtenido estimulando en el centro del tejido simulado, para modelos de tejidos sanos [96], y estimulando desde un extremo, para los isquémicos [36, 53].

Las reentradas en forma de espiral se pueden obtener aplicando “cross-shock”, que consiste en aplicar el impulso prematuro perpendicularmente al estímulo anterior [26, 9].

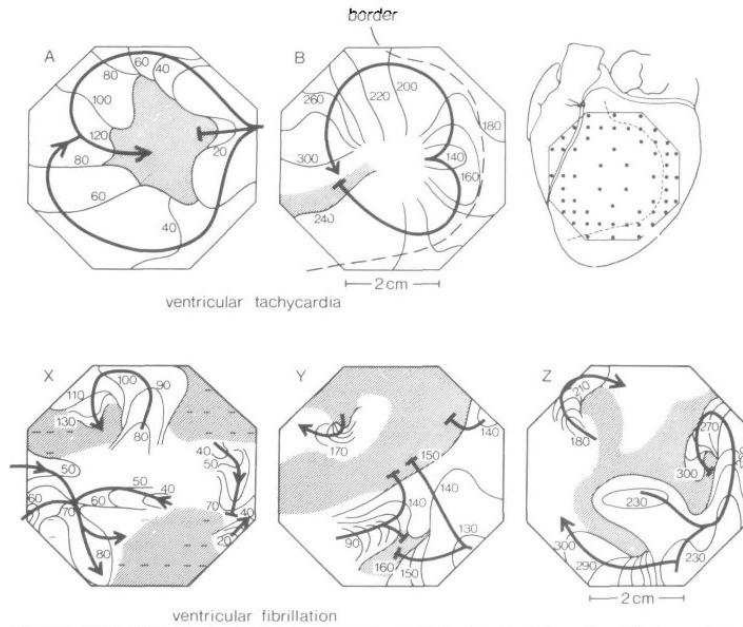


Figura 1.9: Isócronas de activación durante taquicardia ventricular en corazón de cerdo que termina en fibrilación. Figura tomada de [64]

1.7.3. Período refractario en células isquémicas

Como hemos visto en la sección anterior, para la generación de reentradas es necesaria la conjunción de un estímulo prematuro y de unas determinadas condiciones del tejido que sirvan de base a la reentrada. En este sentido, los factores que más

influyen en la generación de reentradas son la heterogeneidad en: la velocidad de conducción, la excitabilidad de la membrana celular y en la refractariedad de las células [24, 70]. La alteración de dichos factores pueden llevar al bloqueo unidireccional, requisito indispensable para la generación de reentradas.

En condiciones normales, el PR generalmente coincide con el APD, de modo que se puede suponer que la repolarización de la célula marca el fin del PR, como puede observarse en la Figura 1.10. Sin embargo, bajo ciertas condiciones como la acidosis o la hiperkalemia, el PR es significativamente mayor que el APD [64]. A este fenómeno se le denomina refractariedad post-repolarización (PRR: Post-Repolarization Refractoriness).

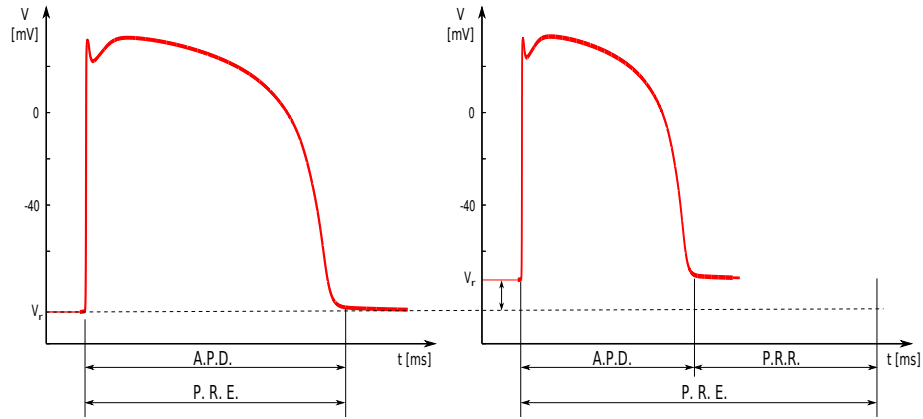


Figura 1.10: PA de una célula sana y una isquémica y sus correspondiente períodos refractarios.

Además, los factores que condicionan la generación de reentradas son interdependientes [72]. Por ejemplo en aquellos casos en los que el APD es muy similar al período refractario (PR), el instante en que una célula finaliza su PR es la suma del instante en el que esa célula se activa más el APD. Por tanto, la dispersión en la repolarización depende tanto de las diferencias en los tiempos de activación, que es inversamente proporcional a la velocidad de conducción, como de las diferencias en el APD [72].

En isquemia aguda se modifica la velocidad de conducción, la excitabilidad de la membrana celular y la refractariedad de las células, que son los factores cuya heterogeneidad más influye en la generación de las reentradas.

Por un lado, respecto al PR, se sabe experimentalmente que en isquemia aguda dicho parámetro aumenta durante los 5-10 minutos después de la oclusión de la arteria coronaria, desarrollándose la PRR, y que en aquellas células parcialmente despolarizadas depende del potencial de reposo [64]. Esta refractariedad, está relacionada con el aumento de la concentración de potasio extracelular, la hipoxia y la acidosis [70].

Por otro lado, la reducción de la excitabilidad durante isquemia aguda debida a la disminución de la corriente rápida de sodio y el enlentecimiento de su recuperación aumenta la ventana vulnerable VV [24, 87, 70]. La VV es el período en el cual si se aplica un extraestímulo se genera actividad reentrante.

Por tanto, con el avance de la isquemia, la VV puede aumentar o disminuir debido al gran aumento de la dispersión de refractariedad unida a una disminución de la excitabilidad [87]. Por lo que respecta a las corrientes iónicas, se sabe que la ventana vulnerable se ve afectada por los cambios en la disponibilidad de los canales de sodio y por las corrientes de potasio [70].

Otro aspecto a tener en cuenta de la isquemia es la distribución espacial de los períodos refractarios. Durante la isquemia aparece un gradiente del borde al centro de la zona afectada por esta patología debido en gran parte a la acumulación de potasio extracelular, tanto en isquemia aguda [23, 24, 25] como en isquemia 1b [48].

Todos los aspectos discutidos en las secciones anteriores pueden ser representados por ecuaciones matemáticas. Éstas serán tratadas en detalle en el capítulo 2 y en los apéndices D y E. La naturaleza de estos sistemas de ecuaciones hace necesaria la utilización de métodos numéricos para su resolución.

1.8. Métodos numéricos usados

Para poder resolver numéricamente las ecuaciones de reacción-difusión usadas en electrofisiología es necesario realizar una discretización de la misma, en espacio y tiempo. El uso común de técnicas de partición de operadores [89] permite desacoplar el cálculo del término reactivo del difusivo. De esta manera se simplifica la actualización de las células y la obtención de las corrientes iónicas,

Las principales técnicas empleadas para resolver las ecuaciones de propagación en electrofisiología son:

- **Método de las diferencias finitas.** Las derivadas espaciales se aproximan

por expresiones de diferencias finitas [100, 34, 123, 88], se destaca por su sencillez en la implementación, así como por los bajos requisitos de memoria, pero tiene como contrapartida que su aplicación es muy difícil en el caso de geometrías reales.

- **Método de elementos finitos.** Es una formulación integral del problema donde se aproxima la solución usando una combinación lineal de funciones de prueba que son generalmente polinomios y la aproximación temporal es hecha por diferencias finitas [21, 22, 120]. Este método se destaca por su robustez y por poder tratar cualquier tipo de geometría.
- **Método de volúmenes finitos.** Similar al método de los elementos finitos, pues también parte de una formulación integral y al igual que este puede ser usado en geometrías arbitrarias. Una característica adicional es la conservatividad numérica local, es decir, el flujo numérico se conserva de una célula de discretización a su célula vecina [52, 61].

1.9. Motivación

En los últimos años, se han mejorado mucho las técnicas de observación celular y molecular, lo cual nos permite descubrir y entender mecanismos de los organismos vivos. También se dispone de técnicas no invasivas para obtener información clínica, como son el ECG, MRI, ultrasonido, etc.

A pesar de todos estos avances hay infinidad de cosas sin entender aún y ahí es donde interviene la simulación por ordenador, la cual se está convirtiendo en una herramienta importante en la investigación cardiovascular y biofísica.

Los modelos matemáticos de células cardíacas se pueden acoplar en un tejido y ser utilizadas para simular el corazón bajo determinadas condiciones normales y patológicas, así como bajo los efectos de medicamentos. Actualmente, el desarrollo de una droga a menudo cuesta cientos de millones de dólares [28] y las afecciones cardíacas son unas de las principales causas de muerte en todo el mundo [95]. Uno de los objetivos de la simulación es reproducir los experimentos, entender los fenómenos físicos involucrados que no pueden ser observados a través de ellos y lo más importante de todo es poder predecir los fenómenos.

Los modelos electrofisiológicos del corazón describen de qué manera se propaga la onda eléctrica a través del tejido cardíaco. Los modelos que tratamos en estas tesis

consisten en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) que modelan la electrofisiología de una célula, y un sistema de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales (EDP) que gobiernan la propagación de la onda a través del tejido. Todo ello se describe con detalle en el capítulo 2.

Los modelos electrofisiológicos de las células cardíacas se basan en los formalismos de los trabajos publicados por Hodgkin y Huxley [58]. Cada vez se dispone de más datos experimentales los cuales se van incorporando en los modelos matemáticos, lo que permite obtener modelos fisiológicamente más reales. El incremento en el detalle fisiológico y la necesidad de simular órganos completos, como el corazón, hace que sea todo un desafío computacional.

Un obstáculo importante para la obtención de los datos útiles es la de llevar a cabo simulaciones de manera eficiente en un tiempo razonable. Para obtener simulaciones en un tiempo razonable, con frecuencia, la exactitud de los modelos matemáticos debe ser sacrificada para que la simulación sea posible [118, 12] debido al gran costo computacional.

Los sistemas de EDOs que describen la dinámica celular son no lineales y rígidos [30, 116]. Esto trae como consecuencia la limitación en el paso de tiempo debido a consideraciones de estabilidad numérica y no de precisión. Por lo antes dicho, los pasos de tiempo deben ser muy pequeños y para tener una buena precisión hace falta una discretización espacial muy pequeña. Además, la pared ventricular presenta heterogeneidades transmuralas, como así lo demuestran los trabajos [7, 114]. Las células del endocardio, miocardio y endocardio tienen diferente potencial de acción, lo cual influye en los patrones de conducción, aparte de tratarse de un medio fuertemente anisótropo.

La resolución de cualquiera de los modelos representa un reto desde un punto de vista computacional debido a las diferentes escalas de tiempo y espacio existentes en el problema. Mientras que las dimensiones del tejido cardíaco son del orden de centímetros, el frente de despolarización se desarrolla en una capa de cerca de un milímetro, requiriéndose tamaños de elemento del orden de décimas de milímetro. Tal y como se dijo anteriormente, la escala de tiempo es otro de los aspectos fundamentales dentro de la resolución de los modelos de electrofisiología. Las constantes de tiempos que intervienen en la cinéticas de los modelos iónicos varían desde 0,1 a 400 mseg, requiriendo, por lo tanto, en algunas etapas del proceso de pasos de tiempo del orden de centésimas de milisegundo. De esta manera, cuando se simula un latido cardíaco, que tiene una duración cercana a los 800 mseg, en una geometría

real de corazón humano, es posible tratar con problemas con cerca del orden de 10^7 grados de libertad y simulaciones que pueden requerir miles de pasos de tiempo [89, 85, 21].

1.10. Objetivo

El objetivo principal de esta tesis doctoral es el desarrollo de algoritmos eficientes para la resolución del problema de electrofisiología cardíaca empleando el modelo monodominio en una arquitectura en paralelo para cálculo de altas prestaciones.

También se plantean tres objetivos secundarios relacionados con la aplicación de la herramienta numérica desarrollada:

- Estudiar el efecto de la zona isquémica (tamaño y localización) y la arquitectura muscular del corazón sobre la vulnerabilidad del tejido a reentradas y los patrones de reentrada en preparaciones de miocardio de cobaya.
- Caracterizar el comportamiento de los recientes modelos iónicos de cardiomiocitos humanos ante condiciones de isquemia.
- Estudiar los patrones de despolarización y mecanismos de reentrada en un corazón humano realista sujeto a una isquemia regional aguda.

1.11. Hipótesis de trabajo y metodología.

En el desarrollo de los algoritmos y posterior estudio de las patologías cardíacas se seguirán las siguientes hipótesis:

- El tiempo de cálculo se puede reducir, disminuyendo el número de grados de libertad a resolver en cada iteración.
- El tiempo de cálculo se puede reducir mediante la óptima implementación de algoritmos de integración temporal de paso adaptativo para el término reactivo.
- La paralelización masiva de los algoritmos es clave para disminuir los tiempos de cálculo.

- Es posible encontrar una correlación entre las observaciones obtenidas en el estudio computacional sobre modelos animales y las patologías humanas.

La metodología seguida en el desarrollo de los algoritmos numéricos ha sido la siguiente:

- **Diferencias Finitas.** Se ha desarrollado un método de diferencias *finitas compacto de alto orden (HOC)* [14] para materiales anisótropos, que tiene gran exactitud en los puntos de la malla y usa la misma cantidad de puntos que un esquema clásico de segundo orden. Este alto orden es alcanzado usando un desarrollo de Padé para aproximar las derivadas cuartas del error de truncamiento de un esquema de diferencias centrales. La mayor precisión espacial del método permite trabajar con sistemas reducidos en comparación con los métodos tradicionales de segundo orden con un ahorro significativo de recursos computacionales (memoria RAM).
- **Elementos finitos inmersos.** En este tipo de esquema se logra una malla adaptativa en espacio sin la necesidad de remallar el dominio en cada paso temporal. La estrategia de cálculo es construir una malla lo suficientemente fina sobre todo el dominio, de manera que se obtiene el tamaño del elemento deseado o necesario con uno o dos niveles de refinamiento dentro de cada macro elemento (ME). Dentro de cada ME se hace una malla más fina, pero de manera que no se modifica la cantidad de nodos en el contorno de dicho ME. Una vez elegida la estructura interna de nuestro ME, todos los grados de libertad internos son condensados estáticamente. Con lo cual se reduce el tamaño del sistema global y el coste computacional de invertir y preconditionar la matriz de rigidez.
- **Optimización temporal.** El término reactivo es calculado en cada nodo dentro del ME, dependiendo del valor de la derivada temporal, con lo cual se tiene un esquema adaptativo en tiempo que permite reducir considerablemente el tiempo total de simulación.
- **Paralelización.** Para escribir el código de cálculo se ha usado el lenguaje de programación FORTRAN 95/2003 [16] y para paralelizar el mismo se han usado las librerías MPI, METIS [66] y como librerías para la solución del sistema de ecuaciones, las PSBLAS [13].

En lo referente a las aplicaciones que involucran la isquemia aguda regional, la metodología seguida ha sido la siguiente:

- Se generaron modelos de preparaciones de tejido cardíaco en el que se variaron el tamaño de la zona isquémica (radio), y su posición dentro del miocardio (desde el mid-miocardio hacia el epicardio), estudiando los patrones de reentrada y el tamaño de la zona isquémica.
- Caracterizar los modelos iónicos humanos a cambios metabólicos producidos principalmente por hipoxia, aumento de la concentración de K^+ extracelular (hiperkalemia), aumento de las concentraciones de Na^+ , y Ca^{2+} intracelular, disminución de la concentración de Na^+ extracelular, reducción de ATP intracelular aumento del ADP intracelular y la acidosis [94].
- Adaptación del modelo humano a condiciones de isquémica mediante la incorporación de una corriente iónica que se activa en presencia de isquemia ($I_{K(ATP)}$). La adaptación se ha llevado a cabo correlacionando los datos conocidos sobre esta corriente iónica, así como de observaciones experimentales sobre corazón humano en condiciones isquémicas.
- La generación de modelos realistas del corazón humano han sido desarrollados a partir de imágenes de resonancia magnética de tensor de difusión que no solo permite definir la geometría, sino también la estructura muscular del corazón (dirección de fibras).
- Se definieron zonas isquémicas en el corazón en zonas señaladas por expertos clínicos obedeciendo a tamaños y formas sugeridos por estos clínicos y observaciones experimentales sobre corazón humano y de cerdo [24].
- Las arritmias serán inducidas siguiendo un protocolo de excitación S1-S2 [36], observando los patrones generados.

CAPÍTULO 2

Ecuaciones que gobiernan la actividad eléctrica del corazón

El Corazón exhibe dos tipos de comportamiento, uno eléctrico y uno mecánico. Todas las células miocárdicas desde el punto de vista de la función mecánica son similares. En cambio, desde un punto de vista eléctrico, éstas pueden ser de varios tipos. Los impulsos eléctricos que se transmiten a través del corazón son los responsables de la contracción rítmica del músculo cardíaco. Cuando este sistema funciona normalmente, las aurículas se contraen aproximadamente un sexto de segundo antes que los ventrículos, lo que permite el llenado de los mismos antes de que bombeen la sangre a los pulmones y a la circulación periférica [49]. Otro aspecto importante del sistema es que los ventrículos se contraen sincronizadamente para generar un bombeo adecuado de la sangre. Para ello, es necesario que todas las células desarrollen un potencial de acción de una manera ordenada, para lo cual, las mismas deben ser excitadas convenientemente a lo largo del ciclo cardíaco. Con la finalidad de comprender mejor estos fenómenos, en este capítulo se describe como se desarrolla la actividad eléctrica en el corazón, como se sincroniza y las ecuaciones matemáticas que la gobiernan.

2.1. Ecuaciones de propagación

En esta sección se desarrolla el modelo matemático para el estudio de la propagación del impulso eléctrico en el corazón.

2.1.1. Modelo bidominio

El acoplamiento eléctrico de los cardiomiocitos y la conducción a través de los ventrículos está matemáticamente descrita por el modelo bidominio [121]. En éste, el tejido cardíaco es representado por dos dominios continuos que comparten el espacio, esto es, el dominio intracelular y el extracelular coexisten espacialmente. Esto contrasta con la realidad ya que cada uno de ellos ocupa físicamente una fracción del volumen total. En este modelo, cada dominio actúa como un volumen conductor con distinto tensor de conductividad y distinto potencial, y las corrientes iónicas fluyen de un dominio a otro a través de la membrana celular que actúa como capacitor.

Las corrientes en los dos dominios vienen dadas por la Ley de Ohm:

$$J_i = -\mathbf{M}_i \nabla V_i, \quad (2.1)$$

$$J_e = -\mathbf{M}_e \nabla V_e, \quad (2.2)$$

donde J_i es la corriente intracelular, J_e es la corriente extracelular, \mathbf{M}_i y \mathbf{M}_e son los tensores de conductividades y V_i , V_e son los potenciales en ambos dominios.

La membrana celular actúa como un capacitor y debido a su pequeño espesor la carga que se acumula de un lado es compensada inmediatamente del otro lado, por lo cual la acumulación de carga en cualquier punto es cero, esto es:

$$\frac{\partial}{\partial t} (q_i + q_e) = 0, \quad (2.3)$$

donde q_i y q_e son las cargas en el espacio intracelular y extracelular respectivamente.

En cada dominio, el flujo de corriente en un punto debe ser igual a la tasa de acumulación de carga más la corriente iónica saliendo del punto, esto es

$$-\nabla \cdot J_i = \frac{\partial q_i}{\partial t} + \chi I_{ion}, \quad (2.4)$$

$$-\nabla \cdot J_e = \frac{\partial q_e}{\partial t} - \chi I_{ion}, \quad (2.5)$$

donde I_{ion} es la corriente a través de la membrana. Como la corriente iónica es medida por unidad de área de membrana celular, mientras que la densidad de carga y el flujo de corriente son medidas por unidad de volumen, la constante χ representa la relación de área de membrana celular por unidad de volumen. Por otro lado, el signo de la corriente iónica se define positivo cuando la corriente abandona el espacio intracelular y penetra al extracelular.

Introduciendo (2.4) y (2.5) en (2.3) llegamos a la ecuación de conservación de la corriente:

$$\nabla \cdot J_i + \nabla \cdot J_e = 0. \quad (2.6)$$

Reemplazando las ecuaciones (2.1) y (2.2) en (2.6) llegamos a:

$$\nabla \cdot (\mathbf{M}_i \nabla V_i) + \nabla \cdot (\mathbf{M}_e \nabla V_e) = 0. \quad (2.7)$$

La carga en la membrana celular depende directamente de la diferencia de potencial de membrana, $V = V_i - V_e$ y la capacitancia de la membrana

$$V = \frac{q}{\chi C_m}, \quad (2.8)$$

donde C_m es la capacitancia de la membrana y

$$q = \frac{q_i - q_e}{2}. \quad (2.9)$$

Combinando las ecuaciones (2.8) y (2.9) y tomando la derivada con respecto al tiempo tenemos:

$$\chi C_m \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{1}{2} \frac{\partial (q_i - q_e)}{\partial t}.$$

Empleando la ecuación (2.3) llegamos a la relación:

$$\frac{\partial q_i}{\partial t} = -\frac{\partial q_e}{\partial t} = \chi C_m \frac{\partial V}{\partial t}.$$

Reemplazando esta última expresión en la ecuación (2.4) y utilizando la ecuación (2.1) se obtiene

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_i) = C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}, \quad (2.10)$$

donde $\mathbf{D}_i = \mathbf{M}_i / \chi$.

Las ecuaciones (2.7) y (2.10) dependen de tres potenciales V_i , V_e y V . Eliminando V_i de las ecuaciones (2.7) y (2.10) obtenemos finalmente las ecuaciones que definen el modelo bidominio introducida por L. Tung [121]:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_e) = C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}, \quad (2.11)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V) + \nabla \cdot ((\mathbf{D}_i + \mathbf{D}_e) \nabla V_e) = 0. \quad (2.12)$$

Suponiendo que el corazón está rodeado de un medio no conductor, la componente normal de ambas corrientes, (intracelular y extracelular) debe ser cero en el contorno, con lo cual tenemos:

$$\begin{aligned} \mathbf{n} \cdot J_i &= 0, \\ \mathbf{n} \cdot J_e &= 0 \end{aligned} \quad (2.13)$$

donde \mathbf{n} es la normal exterior. Empleando las expresiones para ambas corrientes y eliminando V_i se obtienen las condiciones de contorno del modelo

$$\mathbf{n} \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V + \mathbf{D}_i \nabla V_e) = 0, \quad (2.14)$$

$$\mathbf{n} \cdot \nabla (\mathbf{D}_e \nabla V_e) = 0. \quad (2.15)$$

2.1.2. Modelo monodominio

Como se puede observar, el modelo bidominio representa las corrientes eléctricas tanto en el medio intracelular como en el extracelular, y consiste de una ecuación parabólica no lineal acoplada con una ecuación elíptica, lo cual es difícil de resolver y analizar.

Suponiendo que los tensores de conductividad tienen igual variación en la anisotropía, esto es $\mathbf{D}_e = \lambda \mathbf{D}_i$, donde λ es un escalar, entonces \mathbf{D}_e puede ser eliminado de las ecuaciones (2.11) y (2.12), resultando:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V) + \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_e) = C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion}, \quad (2.16)$$

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V) + (1 + \lambda) \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_e) = 0. \quad (2.17)$$

De la ecuación (2.17) tenemos

$$\nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V_e) = -\frac{1}{1+\lambda} \nabla \cdot (\mathbf{D}_i \nabla V),$$

reemplazándola en la ecuación (2.16) y operando llegamos a la formulación estándar de monodominio:

$$\nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V) = C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \quad (2.18)$$

donde $\mathbf{D} = \frac{\lambda}{1+\lambda} \mathbf{D}_i$. Con la siguiente condición de contorno:

$$\mathbf{n} \cdot \nabla (\mathbf{D} \nabla V) = 0, \quad (2.19)$$

El modelo monodominio lleva asociado una complejidad numérica y computacional menor que el bidominio. Es por esto que, a menudo, se suele emplear este modelo para el estudio de la propagación del potencial de acción con modelos celulares más detallados.

La ecuación (2.18) es una ecuación en derivadas parciales parabólica que modela un fenómeno de reacción-difusión. La parte asociada a la reacción está determinada por el término I_{ion} que viene gobernado por el modelo celular. La parte difusiva modela la propagación del potencial de acción en el medio.

2.2. Anisotropía. Tensor de Conductividad

La organización de la fibras en el músculo cardíaco es crítica para el estudio de los problemas en electrofisiología ya que la conducción eléctrica es más rápida a lo largo de la fibra. Las fibras están organizadas transmuralmente y su ángulo varía de -60° (con respecto al eje circunferencial) a $+60^\circ$ de epicardio a endocardio [109]. Solo hay dos formas de obtener la dirección de las fibras en el miocardio, ya sea por reconstrucción a partir de histología (la cual requiere semanas de disección y procesamiento de datos[107]) y la imagen del tensor de difusión de resonancia magnética conocido por su siglas en inglés como DTMRI (Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging) [54]. Usando DTMRI, la estimación de la dirección de las fibras se pueden lograr en cientos de miles de localizaciones dentro del miocardio en unas pocas horas. La técnica se basa en que las señales MRI (Magnetic Resonance Imaging) son atenuadas por la difusión del agua dentro del tejido en presencia

de un campo magnético, y que la difusión es más rápida a lo largo del eje de la fibra. Por lo tanto, el vector propio que corresponde al valor propio más grande del tensor de difusión define la dirección del eje de la fibra [54]. Son estos los datos de los que disponemos para hacer nuestras simulaciones en tejido cardíaco humano¹. Además hay que aclarar que el tejido cardíaco se supone transversalmente isótropo, con la dirección de máxima conducción correspondiente a la dirección de las fibras cardíacas. En el sistema material de la fibra, el tensor de conductividad es

$$\mathbf{D} = d_o \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & r & 0 \\ 0 & 0 & r \end{pmatrix}, \quad (2.20)$$

donde d_o representa la conductancia en la dirección de las fibras y $r \leq 1$ la razón entre la conducción en la dirección transversal y la dirección longitudinal de la fibra. En coordenada cartesianas, bajo condiciones de anisotropía transversal, el tensor de difusión puede ser escrito como:

$$\mathbf{D} = d_o [(1 - r)\mathbf{f} \otimes \mathbf{f} + r\mathbf{I}], \quad (2.21)$$

donde \mathbf{f} es la orientación de la fibra, \mathbf{I} es el tensor identidad de segundo orden y \otimes indica el producto tensorial $((\mathbf{a} \otimes \mathbf{b})_{ij} = a_i b_j)$. Expresando la ecuación (2.21) en componentes se tiene:

$$\mathbf{D} = d_o (1 - r) \begin{pmatrix} f_1 f_1 & f_1 f_2 & f_1 f_3 \\ f_2 f_1 & f_2 f_2 & f_2 f_3 \\ f_3 f_1 & f_3 f_2 & f_3 f_3 \end{pmatrix} + d_o r \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (2.22)$$

2.3. Modelos de potencial de acción

Hodking y Huxley [58] en 1952 presentaron el primer modelo matemático para reproducir los potenciales de acción en la membrana celular. Desde entonces, se han desarrollado muchos modelos celulares cardíacos siguiendo el formalismo establecido por dichos investigadores. Los modelos de potencial de acción pueden dividirse en las siguientes clases:

¹http://gforge.icm.jhu.edu/gf/project/dtmri_data_sets/

1. **Modelos fenomenológicos.** Reproducen macroscópicamente el comportamiento de la célula. Sólo utilizan el conjunto mínimo de las corrientes fenomenológicas necesarias para reproducir las características de la dinámica celular, tales como el potencial de acción, velocidad de conducción [33], etc..
2. **Modelo de primera generación.** Estos modelos no solo reproducen el comportamiento macroscópico de la célula sino también los comportamientos fisiológicos fundamentales mediante la descripción de las corriente iónicas más importantes para la generación del potencial de acción. Dentro de esta categoría se encuentran los modelos de Luo-Rudy-I [79], Beeler-Reuter [10], entre otros.
3. **Modelos de segunda generación.** Estos modelos ofrecen una descripción detallada de la fisiología celular. No sólo incluyen más corrientes, sino también bombas e intercambiadores, así como dinámicas internas. Dentro de este tipo de modelos se incluyen el de DiFrancesco-Noble [27] para fibras de Purkinje, el de Luo-Rudy-II [77, 78] para ventrículo de cobayas, y el de Ten-Tusscher [116, 117] para ventrículo humano entre otros.

En esta tesis se tratan dos modelos de segunda generación: el modelo de Luo-Rudy 2000 [77, 78, 30] y el modelo de Ten-Tusscher [116, 117], que están basados en el formalismo de Hodgkin-Huxley (HH), en el cual el potencial de acción es calculado en base a la utilización de compuertas activadas por potencial para describir el comportamiento de los canales iónicos. La sección siguiente describe brevemente las características principales de los modelos referidos anteriormente.

2.4. Estructura de un modelo de segunda generación

Como sabemos, es posible reproducir las características de PA con modelos sencillos. Sin embargo, una objetivo importante en la modelización de los fenómenos fisiológicos es investigar como afectan los cambios en la fisiología celular al tejido y finalmente al órgano en estudio. Para ello es necesario que los modelos contemplen la fisiología celular desde la membrana hasta los canales iónicos que establecen las puertas de intercambio entre los medios intra- y extracelular, incluyendo mecanismos dinámicos en el mioplasma.

2.4.1. Membrana Celular

La membrana celular separa el medio extracelular del citoplasma. Está formada por una finísima capa de moléculas lipídicas y proteicas, que se mantienen unidas fundamentalmente por interacciones no covalentes [2]. Las moléculas lipídicas están dispuesta en forma de doble capa continua de unos 5 nm de espesor, ver Figura 2.1. Esta bicapa constituye la estructura básica y actúa de barrera relativamente impermeable al paso de la mayoría de molécula hidrosolubles.

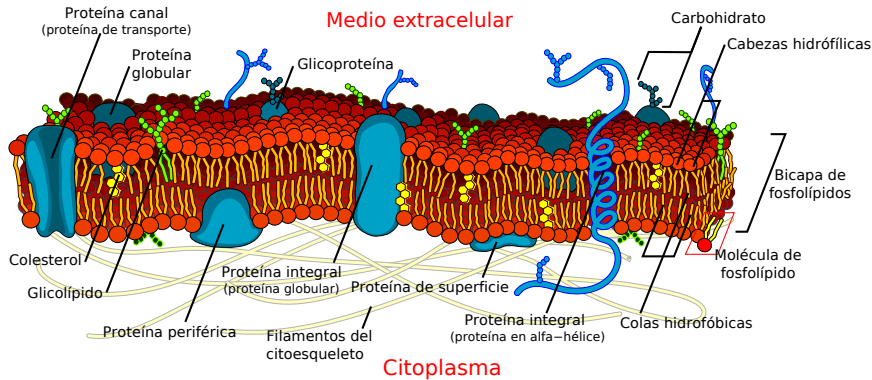


Figura 2.1: Detale de la membrana celular.

Las moléculas proteicas que se hallan disueltas en la bicapa lipídica, constituyen una conexión entre el interior y exterior de la célula. Estas moléculas forman canales a través de la membrana por donde los iones pueden pasar. En la Figura 2.1 se muestra de manera esquemática la estructura de la membrana celular con las proteínas de transporte embebidas. Algunas proteínas forman bombas e intercambiadores iónicos, necesarios para mantener la correcta concentración de iones en la célula. Tanto las bombas como los intercambiadores tienen la habilidad de transportar iones en dirección opuesta al gradiente generado por la concentración iónica (gradiente eléctrico). Este proceso es logrado usando el gradiente de un ión diferente (intercambiadores) o bien consumiendo energía química almacenada en forma de ATP (bombas). A este tipo de transporte se lo denomina activo.

Además de las bombas e intercambiadores, ciertas proteínas forman canales en la membrana a través de los cuales los iones pueden fluir. El flujo de iones a través de esos canales es pasivo y está gobernado por los gradientes de concentración y los

campos eléctricos. La mayoría de los canales son altamente selectivos con respecto al tipo de ión que puede pasar a través de ellos. Además, los canales tienen la habilidad de abrir o cerrar en respuesta a cambios en el campo eléctrico y concentración de iones. Esta característica es fundamental para que se propague la señal en un tejido excitable.

2.4.2. Ecuación de Nernst

El equilibrio electroquímico entre las fuerzas debido al gradiente de concentraciones y al gradiente de potencial para un ión particular se puede describir a través de la ecuación de Nernst-Planck-Einstein:

$$E = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{c_e}{c_i} \right) \quad (2.23)$$

donde R , F , T son: la constante de los gases, la constante de Faraday, y la temperatura absoluta respectivamente, E es el potencial de equilibrio de Nernst, z la valencia del ión en estudio y c_e , c_i son las concentraciones del ión fuera y dentro de la célula respectivamente.

2.4.3. Ecuación Goldman-Hodgkin-Katz

Cuando una membrana es permeable a varios tipos de iones, el potencial de difusión que se genera depende de tres factores: i) la polaridad de la carga eléctrica de cada uno de los iones, ii) la permeabilidad de la membrana a cada uno de los iones y iii) las concentraciones de los respectivos iones en el interior y el exterior de la membrana. Bajo estas condiciones, el potencial de membrana viene gobernado por la bien conocida ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz. Para el caso de N especies iónicas monovalentes positivas y M especies iónicas monovalentes negativas se tiene

$$E = -\frac{RT}{F} \log \left(\frac{\sum_{j=1}^N P_j [c_j^+]_i + \sum_{j=1}^M P_j [c_j^-]_e}{\sum_{j=1}^N P_j [c_j^+]_e + \sum_{j=1}^M P_j [c_j^-]_i} \right) \quad (2.24)$$

donde, $[c_j]_i$, $[c_j]_e$ son las concentraciones dentro y fuera de la célula para el ión j , P_j es la permeabilidad de la membrana al ión j y E es el potencial de membrana. La permeabilidad de la membrana al ión j se puede expresar como:

$$P_j = \frac{D_j \beta_j}{h}$$

donde h es el espesor de la membrana D_j es el coeficiente de difusión y β_j es el coeficiente de partición de agua de la membrana. Tanto D_j como β_j son dependientes del tipo de ión y del tipo de membrana.

2.4.4. Compuertas

El comportamiento de un canal iónico puede ser modelado con funciones que describan la transición entre sus estados. En el caso más simple existen dos estados, abierto y cerrado. Asignado a estos estados hay una probabilidad de apertura O y una probabilidad de cierre C , siendo la transición entre estados estocástica. Sea $[O]$ la densidad de canales abiertos y $[C]$ la densidad de canales cerrados. Supongamos además que la densidad de canales, $[O] + [C]$, es constante. El cambio entre el estado cerrado y abierto puede ser escrito como:



donde α es la tasa de apertura de los canales y β las tasa de cierre. Estas tasas dependen del potencial de membrana V . Por la ley de acción de masas la velocidad de cambio del estado abierto al cerrado es proporcional a la concentración de canales en estado abierto, similarmente la tasa de cambio de canales cerrado a abierto es proporcional a la concentración de canales cerrados. Por lo tanto tenemos:

$$\frac{d[O]}{dt} = \alpha(V) [C] - \beta(V) [O].$$

Dividiendo esta ecuación por la densidad total $[O] + [C]$ tenemos:

$$\frac{dg}{dt} = \alpha(V)(1 - g) - \beta(V)g, \quad (2.26)$$

donde $g = [O]/([O] + [C])$ es la proporción de canales abiertos.

Puesto que α y β dependen de V , no es posible usar una solución general de al ecuación (2.26). La ecuación (2.26) puede ser escrita como:

$$\frac{dg}{dt} = (g_\infty(V) - g)/\tau_g(V), \quad (2.27)$$

con $g_\infty = \alpha/(\alpha + \beta)$ y $\tau_g = 1/(\alpha + \beta)$. Con g_∞ y τ_g constantes, la solución a la ecuación (2.28) es:

$$g(t) = g_\infty + (g_o - g_\infty) e^{-t/\tau_g} \quad (2.28)$$

donde g_o es el valor inicial de g , y g_∞ es el estado estable.

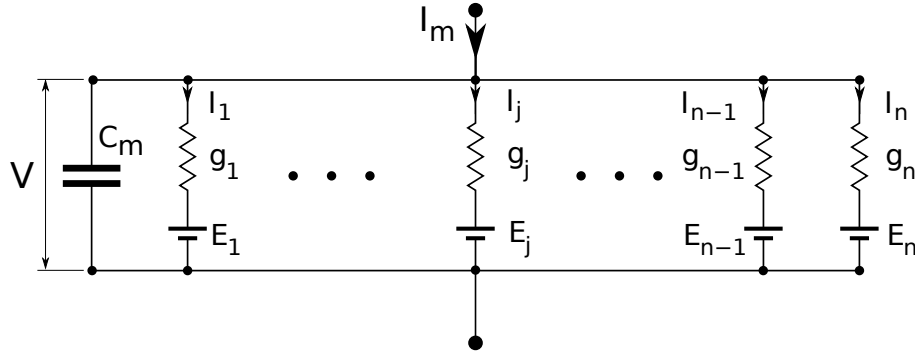


Figura 2.2: Circuito equivalente de la membrana celular

2.4.5. Canales iónicos

El flujo iónico o densidad de corriente del ión i a través de la membrana resulta de la diferencia de potencial a través de la membrana V y el potencial de Nernst E_i , esto es:

$$I_i = g (V - E_i)$$

donde g es la permeabilidad de la membrana al ión i . Dependiendo del tipo de ión, g puede ser constante o una función del tiempo y del potencial de membrana, así como de las concentraciones iónicas.

2.4.6. Modelo de la membrana celular

Como hemos visto en esta sección, la membrana celular es un elemento semi-permeable que contiene un número de canales específicos a través de los cuales fluyen diferentes tipos de iones, actuando ésta a su vez como un capacitor debido a sus características dieléctricas. En la Figura 2.2 se puede apreciar el circuito equivalente de la membrana celular, en donde se muestra la corriente capacitiva y los distintos canales iónicos. A partir del circuito de la Figura 2.2 obtenemos la siguiente expresión para la corriente a través de la membrana

$$I_m = C_m \frac{dV}{dt} + \sum_{j=1}^n g_j (V - E_j), \quad (2.29)$$

donde C_m es la capacitancia de membrana, V el potencial de membrana, y g_j y E_j la conductancia y el potencial de Nernst para el ión j respectivamente.

2.5. Modelos de potencial de acción

Los modelos de potencial de acción de segunda generación incorporan muchas de las características descritas anteriormente y su formulación se reduce la ecuación (2.29) en adición a las ecuaciones diferenciales (2.27) que gobiernan la dinámica de las compuertas y de las concentraciones iónicas en el citoplasma. La formulación de estos modelos se basa en datos experimentales sobre miocitos de diferentes especies animales y son generalmente muy costosos desde el punto de vista computacional. A continuación se describen los dos modelos de potencial acción que se utilizaron en este trabajo, el modelo de Luo-Rudy para cobayas y el modelo de ten Tusscher para miocitos humanos. Las ecuaciones de ambos modelos se ofrecen en los Apéndices D y E.

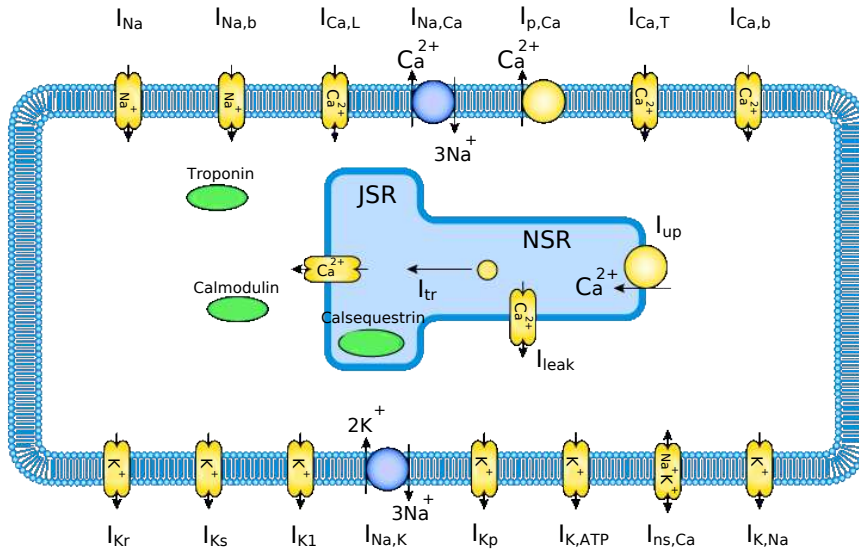


Figura 2.3: Modelo de Luo-Rudy fase II (LR-II) tras la modificación introducida por Faber y Rudy [30].

2.5.1. Modelo de Luo Rudy

La primera versión del modelo de Luo-Rudy data de 1991 (LR-I) [79]. Considerado un modelo de primera generación, incluía las corrientes principales y una descripción de la dinámica del calcio intracelular. En el año 1994, Luo y Rudy publicaron una versión más avanzada de su modelo original, normalmente conocido como modelo de Luo-Rudy fase II (LR-II) [77, 78]. Este modelo, mucho más completo que el LR-I, incluye un total de 12 corrientes, incluyendo la bomba Sodio-Potasio y el intercambiador Sodio-Calcio. También toma en cuenta los cambios en sodio y potasio intracelular, estableciendo una descripción más precisa del potencial de reposo, así como del flujo iónico en el citoplasma.

Este modelo, además de incluir una descripción más detallada de las corrientes, incorpora un modelo de la dinámica de calcio bastante más complejo que el del original LR-I. En el modelo de 1994, se incorpora un compartimento interno de almacenamiento de calcio, el retículo sarcoplásmico (SR) donde se almacena el calcio del citoplasma y que luego se libera nuevamente al citoplasma en respuesta a la activación de la célula. El SR está a su vez dividido en dos copartimentos, la red del retículo sarcoplásmico (NSR) que recoge el calcio del citoplasma, y el retículo sarcoplásmico de unión (JSR) que libera el calcio del retículo nuevamente al citoplasma (ver Figura 2.3). En total, tres concentraciones describen la dinámica del calcio en este modelo, la concentración de calcio intracelular $[Ca^{2+}]_i$, la concentración de calcio en el NSR, $[Ca^{2+}]_{NSR}$, y la concentración de calcio en el JSR, $[Ca^{2+}]_{JSR}$, y cuatro corrientes, I_{up} , que transporta el calcio del citoplasma al NSR, I_{leak} que libera calcio del NSR al citoplasma, J_{tr} , que transfiere calcio del NSR al JSR, y J_{rel} que libera el calcio del JSR al citoplasma. Para una completa descripción del modelo, referimos a las publicaciones originales [77, 78] y el Apéndice D.

Este modelo ha sufrido subsiguientes mejoras mediante la inclusión de nuevas corrientes [136, 35, 124, 125], así como una mejora en la formulación de la dinámica del calcio intracelular [30] mediante la introducción de almacenamientos intermedios (buffers) de calcio debido a la calmodulina y troponina, así como la introducción de un mecanismo adicional de liberación de calcio debido a la sobrecarga de calcio en el SR. En el presente trabajo, se ha empleado la última versión del modelo de Luo-Rudy 2000 (LR-2000), incorporando la formulación de la corriente de potasio sensible a ATP de Ferrero et al. [35] para la simulación del efecto de isquemia sobre el potencial de acción. El Apéndice D tiene un listado completo de las ecuaciones que definen el modelo de Luo-Rudy2000 junto a la formulación de I_{KATP} de Ferrero

et al.

2.5.2. Modelo de ten Tusscher

El modelo de ten Tusscher representa el modelo de segunda generación para tejido ventricular humano más avanzado hasta el momento. En estructura y complejidad, el modelo de tenTusscher es similar al modelo de Luo-Rudy. El modelo tiene dos versiones. En la primera versión del año 2004 [116], el modelo contempla los tres tipos de células cardiacas (endocardio, mid-miocardio y epicardio), así como las principales corrientes presentes en el modelo LR-II. La segunda versión del modelo corresponde al año 2006 [117] en la que se introduce una mejora en el modelo de la dinámica del Calcio mediante la introducción de un subespacio para describir la liberación de calcio inducida por calcio (CICR por su acrónimo en inglés). La Figura 2.4 muestra un esquema detallado del modelo de tenTusscher 2006.

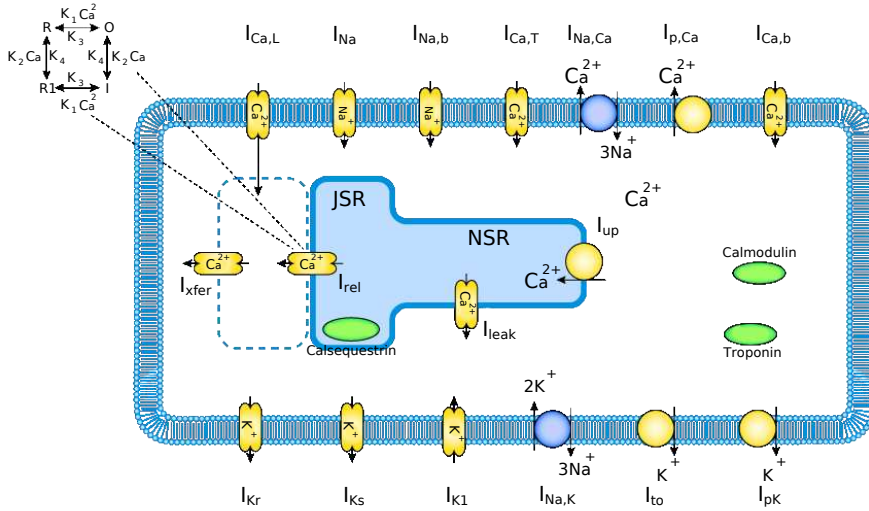


Figura 2.4: Modelo de ten Tusscher de 2006[30].

La mayor novedad de la modificación del 2006, es la modificación de la dinámica del calcio y de la corriente de Calcio a través de los canales tipo L. En la dinámica del calcio se ha incluido un subespacio, SS, entre el SR y la membrana celular desde el cual se lleva a cabo la liberación del Calcio al citoplasma. Por su parte, la liberación

del calcio desde el SR al SS se lleva a cabo a través de un mecanismo controlado por los receptores de Ryanodina cuya dinámica está gobernada por una cadena de Markov de cuatro estados (ver Figura 2.4). Sin embargo, en la implementación de 2006, la dimensionalidad de la cadena de Markov es reducida a dos estados con la finalidad de reducir el coste computacional del modelo. Con la introducción del SS, la corriente de Calcio a través de los canales tipo L inyecta Calcio en el SS, siendo ésta inactivada ahora por la concentración de calcio en el SS, $[Ca^{2+}]_{SS}$, en lugar de, $[Ca^{2+}]_i$. Adicionalmente, la nueva formulación incluye dos compuertas de inactivación dependientes del potencial, una lenta y una rápida.

En esta tesis se ha empleado el modelo de ten Tusscher 2006 para estudiar la actividad eléctrica del corazón humano en condiciones normales considerando heterogeneidad transmural (diferentes proporciones de células de epicardio, mid-miocardio y endocardio). También se ha caracterizado su respuesta bajo condiciones de isquemia (hiperkalemia, acidosis e hipoxia). Para el estudio del efecto de hipoxia se ha introducido un modificación del modelo de I_{KATP} de Ferrero [35]. Finalmente, este modelo modificado ha sido empleado para el estudio de la respuesta eléctrica del corazón bajo condiciones de isquemia regional aguda. Las ecuaciones que gobiernan las diferentes corrientes y dinámicas se han detallado en el Apéndice E.

CAPÍTULO 3

Resolución numérica de las ecuaciones de actividad eléctrica

Como se ha visto en el capítulo anterior, los problemas en electrofisiología vienen gobernados por la conservación de carga intracelular e intersticial que dan lugar a un sistema de ecuaciones en derivadas parciales (*EDP*) con un término reactivo compuesto por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (*EDO*) no lineales, es decir una ecuación de reacción-difusión. Para resolver este tipo de problemas se emplean principalmente diferencias finitas de segundo orden o elementos finitos lineales para la discretización espacial y un método explícito o semi-implícito para la parte temporal, es decir implícito en el término difusivo y explícito en el término reactivo. Además, estos métodos pueden ser de paso temporal fijo o adaptativo. Los pasos de discretización espacial y temporal deben ser lo suficientemente pequeños para que el esquema numérico sea capaz de capturar los rápidos cambios en el potencial de acción de la célula. Esto conlleva un enorme coste computacional, sobre todo en simulaciones multidimensionales, el cual se ve incrementado por la complejidad del modelo celular empleado ya que éste debe ser evaluado en cada nodo de la malla. En este capítulo introduciremos un método para resolver este tipo de ecuaciones originalmente propuesto por Qu y Garfinkel [89], y se hará una síntesis de los métodos clásicos de resolución, diferencia finitas y elementos finitos.

3.1. Partición del Operador con paso de tiempo adaptativo.

La resolución numérica de la ecuación de reacción-difusión antes mencionada, requiere un gran número de grados de libertad y pasos de tiempo muy pequeños debido a las constantes de tiempo de las EDOs del término reactivo. El PA cardíaco tiene una depolarización muy rápida (elevado gradiente) y una repolarización por el contrario lenta. Los métodos de paso de tiempo adaptativos son ampliamente empleados en la integración de las ecuaciones diferenciales unicelulares, pero no es así en modelos unidimensionales, bidimensionales o tridimensionales. La mayoría usa un método explícito (Euler) para integrar las EDPs utilizando un paso de tiempo muy pequeño para asegurar la estabilidad numérica y la exactitud. Esto hace que el cálculo sea lento. En esta sección describiremos el algoritmo propuesto por [89] para el estudio de las ecuaciones de reacción difusión, el cual acelera la simulación sin perder exactitud. Las técnicas básicas que usan estos autores son el método de Partición del operador (*operator splitting*) en conjunción con un paso de tiempo adaptativo.

3.1.1. Algoritmo

La ecuación de reacción-difusión que define el modelo monodominio para la conducción eléctrica en células cardíacas en un dominio Ω es:

$$C_m V_t = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V) - I_{ion}(V, t), \mathbf{x} \in \Omega, t > 0, \quad (3.1)$$

donde, V es el potencial de acción, C_m es la capacidad, \mathbf{D} es el tensor de conductividad, e $I_{ion}(V, t)$ es la corriente iónica que depende del modelo celular elegido. El subíndice t indica derivación parcial con respecto al tiempo. La ecuación (3.1) está sujeta a las siguientes condiciones inicial y de contorno

$$\begin{aligned} V(\mathbf{x}, 0) &= f(\mathbf{x}), \quad \mathbf{x} \in \Omega, t = 0, \\ \mathbf{n} \cdot (\mathbf{D} \nabla V) &= 0, \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega, t \geq 0 \end{aligned} \quad (3.2)$$

donde $f(\mathbf{x})$ son las condiciones iniciales y \mathbf{n} la normal en el contorno, $\partial\Omega$.

La corriente iónica $I_{ion}(V, t)$ es función del potencial V , de las compuertas $Y_i(t)$ y de las concentraciones $Z_i(t)$. En general las compuertas obedecen al siguiente tipo de EDO:

$$(Y_i(t))_t = \alpha_i (1 - Y_i(t)) - \beta_i Y_i(t), \quad (3.3)$$

donde, $\alpha_i = \alpha_i(V)$, $\beta_i = \beta_i(V)$. Las concentraciones Z_i , satisfacen el siguiente tipo de EDO:

$$(Z_i(t))_t = f_i(I_{Z_i}, V, Z_i), \quad (3.4)$$

donde, I_{Z_i} es la corriente del ion Z_i . Para integrar las ecuaciones (3.1), (3.3) y (3.4) usando un método explícito se requiere un paso de tiempo muy pequeño para que el algoritmo sea estable y los suficientemente exacto. Para lograr una mayor eficacia en la integración de estas ecuaciones, una alternativa es la aplicación de la partición del operador y un método de paso de tiempo adaptativo.

Considere una ecuación diferencial del tipo:

$$\frac{dV}{dt} = (\mathcal{L}_1 + \mathcal{L}_2) V, \quad (3.5)$$

donde, \mathcal{L}_1 y \mathcal{L}_2 son operadores diferenciales. De t a $t + \Delta T$, la ecuación (3.5) puede integrarse como:

$$V(t + \Delta T) = e^{(\mathcal{L}_1 + \mathcal{L}_2)\Delta T} V(t), \quad (3.6)$$

la cual puede ser aproximada como:

$$V(t + \Delta T) = e^{\mathcal{L}_2 \frac{\Delta T}{2}} e^{\mathcal{L}_1 \Delta T} e^{\mathcal{L}_2 \frac{\Delta T}{2}} V(t) + \mathcal{O}(\Delta T^3). \quad (3.7)$$

Éste es el método de partición del operador (*operator slitting*) [108, 80]. Para aplicar este método a la integración de las ecuaciones (3.1), (3.3) y (3.4), elegimos \mathcal{L}_1 como el operador asociado con el término reactivo y \mathcal{L}_2 como el operador asociado con el término difusivo, con lo cual el algoritmo de cálculo nos queda como:

- **Paso 1:** Se utiliza el resultado en el tiempo t como condición inicial para integrar la siguiente EDP:

$$C_m V_t = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V), \text{ para } \Delta t = \Delta T/2 \quad (3.8)$$

el cual se corresponde con la aplicación del operador $e^{\mathcal{L}_2 \frac{\Delta T}{2}}$ a $V(t)$ en (3.7)

- **Paso 2:** Se emplean los resultados del Paso 1 como condición inicial para integrar las ecuaciones diferenciales ordinarias siguientes:

$$\begin{aligned} C_m V_t &= -I_{ion}(V, t), \\ (Y_i(t))_t &= \alpha_i (1 - Y_i(t)) - \beta_i Y_i(t), \quad i = 1, \dots, M, \quad \text{para } \Delta t = \Delta T \\ (Z_i(t))_t &= f_i(I_{Z_i}, V, Z_i), \quad i = 1, \dots, N, \end{aligned} \quad (3.9)$$

lo cual equivale a aplicar el operador $e^{\mathcal{L}_1 \Delta T}$ al término $e^{\mathcal{L}_2 \frac{\Delta T}{2}} V(t)$ en la ecuación (3.7), más la integración de todas las otras EDOs.

- **Paso 3:** Usando los resultado del Paso 2 como condición inicial, integramos nuevamente la ecuación:

$$C_m V_t = \nabla \cdot (\mathbf{D} \nabla V), \quad \text{para } \Delta t = \Delta T/2 \quad (3.10)$$

el cual se corresponde con la aplicación del operador $e^{\mathcal{L}_2 \frac{\Delta T}{2}}$ a

$e^{\mathcal{L}_1 \Delta T} [e^{\mathcal{L}_2 \frac{\Delta T}{2}} V(t)]$ en (3.7). Este paso completa el intervalo de integración $[t, t + \Delta T]$ y se obtiene el resultado en $t + \Delta T$.

Prácticamente los pasos 1 y 3 se pueden fusionar en uno, excepto en el primer paso de ejecución del algoritmo. Por lo tanto tenemos solo 2 pasos, el **Paso I** que implica la integración de las EDOs (Paso 2) y el **Paso II** que implica la integración de la ecuación de difusión (Paso 1 y 3). De esta manera, el procedimiento de cálculo consiste en la integración de las EDOs y luego la integración de la ecuación parabólica homogénea.

La ventaja de este método radica en que podemos ahorrar mucho tiempo haciendo una integración de las EDOs con un paso de tiempo adaptativo; en este paso integramos las compuertas usando el algoritmo de Rush y Larsen [98]. Este método se basa en que las ecuaciones de las compuertas pueden ser vistas como lineales si suponemos que α y β cambian lentamente, mientras que para el resto de las EDOs podemos utilizar un método explícito o algún otro método. Los pasos de tiempo son elegidos en función del valor de la derivada temporal V_t , ya que ella nos indica en qué parte del PA nos encontramos.

3.2. Aproximación temporal. Formulación theta

Para obtener la respuesta transitoria, las EDPs deben ser integradas con respecto al tiempo. Los métodos más comunes de integración temporal de la ecuación (3.1)

pertenecen a una familia de un parámetro

$$\mathbf{V}^{n+1} = \mathbf{V}^n + \tau \left[(1 - \theta) \dot{\mathbf{V}}^n + \theta \dot{\mathbf{V}}^{n+1} \right]. \quad (3.11)$$

Independientemente del método numérico para la discretización de las EDPs de reacción difusión en espacio (discutido en las secciones subsiguientes) la derivada temporal en cada punto del dominio puede ser escrita como:

$$\dot{\mathbf{V}} = \mathbf{M}^{-1} (\mathbf{F} - \mathbf{K} \mathbf{V}). \quad (3.12)$$

Particularizando la ecuación (3.12) para los tiempos n y $(n + 1)$ y reemplazando en la ecuación (3.11) obtenemos:

$$\hat{\mathbf{K}} \mathbf{V}^{n+1} = \hat{\mathbf{F}}^{n+1}, \quad (3.13)$$

donde:

$$\hat{\mathbf{K}} = \mathbf{M} + \tau \theta \mathbf{K}, \quad (3.14)$$

$$\hat{\mathbf{F}}^{n+1} = [\mathbf{M} - \tau(1 - \theta)\mathbf{K}] \mathbf{V}^n + \tau [\mathbf{F}^n + \theta(\mathbf{F}^{n+1} - \mathbf{F}^n)]. \quad (3.15)$$

Para diferentes valores del parámetro θ , se obtienen diferentes esquemas de integración temporal, siendo estos:

- $\theta = 0$ Esquema explícito (condicionalmente estable).
- $\theta = 0,5$ Esquema de Crank-Nicolson (incondicionalmente estable).
- $\theta = \frac{2}{3}$ Esquema de Galerkin (incondicionalmente estable).
- $\theta = 1$ Esquema totalmente implícito (incondicionalmente estable).

Los esquemas de Crank-Nicolson y Galerkin tienen un orden dos en tiempo, mientras que los otros dos solo tienen orden uno en tiempo. Para $\theta \geq 0,5$ los esquemas son estables y para $\theta \leq 0,5$ son condicionalmente estables. Esto implica que los pasos de tiempo deben cumplir ciertas restricciones[90], este no es un inconveniente en nuestro sistema de reacción difusión porque el paso de tiempo viene acotado por el termino reactivo que es integrado de manera explícita.

3.3. Aproximación espacial

En la sección anterior se han discutido diferentes alternativas para tratar el término temporal en la ecuación de reacción difusión. Esta sección se centrará en la discusión de dos alternativas para aproximar el término espacial de (3.1), la aproximación por diferencias finitas y la aproximación por elementos finitos, haciendo hincapié en las ventajas y desventajas ofrecidas por cada método.

3.3.1. Formulación por diferencias finitas

En el método de diferencias finitas, el dominio continuo se *discretiza* de tal manera que las variables dependientes existen sólo en puntos discretos, las derivadas son reemplazadas por aproximaciones en diferencias, convirtiendo el problema de ecuaciones diferenciales parciales (EDPs) en uno algebraico, el cual se resuelve usando álgebra matricial. La naturaleza del sistema algebraico depende del tipo de EDPs originales, estas pueden ser de evolución o de equilibrio. El problema planteado en forma de diferencias finitas con sus condiciones de contorno también recibe el nombre de formulación *fuerte* del problema, porque impone las condiciones más exigentes a la función, en cuanto al orden de derivabilidad y en cuanto al cumplimiento de la ecuación y de las condiciones de contorno. Dichas condiciones son impuestas punto a punto dentro del dominio de cálculo y en el contorno del mismo.

Las aproximaciones a las derivadas pueden ser alcanzadas usando interpolación o series de Taylor [17, 38, 59]. Estos esquemas además, se diferencian por la cantidad de nodos que intervienen y el orden de aproximación alcanzado. En las Tablas 3.1, 3.2 y 3.3 podemos ver la aproximación a las derivadas primera, segunda y cruzada mediante series de Taylor respectivamente. Además, en dichas Tablas podemos apreciar el orden de aproximación de cada una de ellas y como se expresan dichas derivadas usando operadores.

Pasos a seguir para resolver un problema usando diferencias finitas

Los pasos para resolver un sistema de EDPs usando el método de diferencias finitas son:

- Discretización espacial del dominio. Malla de diferencias finitas.
- Aproximación en diferencias finitas de las derivadas de las EDPs.

Esquema	Derivada primera	Operador
Central	$V_\alpha = \frac{V_{i+1} - V_{i-1}}{2 h_\alpha} + \mathcal{O}(h_\alpha^2)$	$V_\alpha = \delta_\alpha V + \mathcal{O}(h_\alpha^2)$
Adelantada	$V_\alpha = \frac{V_{i+1} - V_i}{h_\alpha} + \mathcal{O}(h_\alpha)$	$V_\alpha = \delta_\alpha^+ V + \mathcal{O}(h_\alpha)$
Atrasada	$V_\alpha = \frac{V_i - V_{i-1}}{h_\alpha} + \mathcal{O}(h_\alpha)$	$V_\alpha = \delta_\alpha^- V + \mathcal{O}(h_\alpha)$

Tabla 3.1: Aproximación a una derivada primera genérica para una malla uniforme

Esquema	Derivada Segunda	Operador
Central	$V_{\alpha\alpha} = \frac{V_{i+1} - 2V_i + V_{i-1}}{h_\alpha^2} + \mathcal{O}(h_\alpha^2)$	$V_{\alpha\alpha} = \delta_\alpha^2 V + \mathcal{O}(h_\alpha^2)$
Adelantada	$V_{\alpha\alpha} = \frac{V_i - 2V_{i+1} + V_{i+2}}{h_\alpha^2} + \mathcal{O}(h_\alpha)$	$V_{\alpha\alpha} = \delta_\alpha^{2+} V + \mathcal{O}(h_\alpha)$
Atrasada	$V_{\alpha\alpha} = \frac{V_{i-2} - 2V_{i-1} + V_i}{h_\alpha^2} + \mathcal{O}(h_\alpha)$	$V_{\alpha\alpha} = \delta_\alpha^{2-} V + \mathcal{O}(h_\alpha)$

Tabla 3.2: Aproximación a una derivada segunda genérica para una malla uniforme

- Obtención de la ecuación nodal, sustituyendo las aproximaciones de las derivadas en las EDPs.
- Condiciones de contorno.
- Ensamble del sistema de ecuaciones algebraicas.
- Solución del sistema de ecuaciones.
- Visualización de los resultados.

Discretización espacial. En diferencias finitas la malla es estructurada o estructurada en bloques. Cada nodo puede ser considerado el origen de un sistema de coordenadas local cuyos ejes coinciden con las líneas de la malla. Esto implica que

Esquema	Derivada Segunda/Operador
Central	$V_{\alpha\beta} = \frac{V_{i+1,j+1} - V_{i-1,j+1} - V_{i+1,j-1} + V_{i-1,j-1}}{4 h_\alpha^2 h_\beta^2} + \mathcal{O}(h_\alpha^2, h_\beta^2)$ $V_{\alpha\beta} = \delta_\alpha \delta_\beta V + \mathcal{O}(h_\alpha^2, h_\beta^2)$
Central α y adelantada β	$V_{\alpha\beta} = \frac{V_{i+1,j+1} - V_{i-1,j+1} - V_{i+1,j} + V_{i-1,j}}{2 h_\alpha^2 h_\beta} + \mathcal{O}(h_\alpha^2, h_\beta)$ $V_{\alpha\beta} = \delta_\alpha \delta_\beta^+ V + \mathcal{O}(h_\alpha^2, h_\beta)$

Tabla 3.3: Aproximación a una derivada cruzada genérica para una malla uniforme

dos líneas de malla de la misma familia (es decir, líneas horizontales) no se intersectan y que dos o tres líneas de malla de diferente familia se intersectan solo una vez. En la Figura 3.1 se muestra ejemplos de mallas cartesianas unidimensionales (1D), bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D).

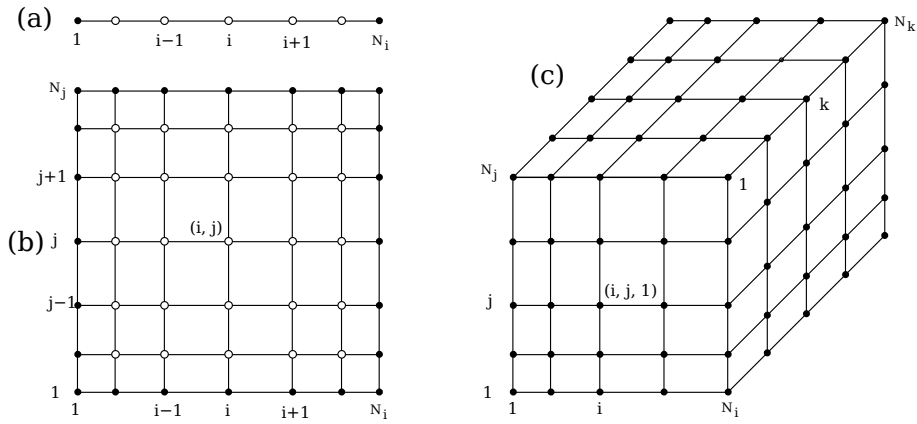


Figura 3.1: Malla cartesiana de diferencias finitas en (a) una, (b) dos y (c) tres dimensiones (los círculos llenos denotan condiciones de contorno y los vacíos denotan nodos de cálculo)

Aproximación en diferencias finitas de las derivadas de las EDPs. La aproximación a las derivadas fue especificada en las Tablas 3.1, 3.2 y 3.3. En la Tabla 3.3 solo se han reproducido algunos de los tipos de derivadas cruzadas usadas,

pero usando operadores de primer orden se pueden construir cualesquier tipo de aproximación [17], por ejemplo:

$$\begin{aligned}
 V_{\alpha,\beta} &= \delta_{\alpha}^{+} \delta_{\beta}^{-} V + \mathcal{O}(h_{\alpha}, h_{\beta}) \\
 &= \delta_{\alpha}^{+} \left\{ \frac{V_{i,j} - V_{i,j-1}}{h_{\beta}} \right\} + \mathcal{O}(h_{\alpha}, h_{\beta}) \\
 &= \frac{V_{i+1,j} - V_{i,j} + V_{i,j-1} - V_{i+1,j-1}}{h_{\alpha} h_{\beta}} + \mathcal{O}(h_{\alpha}, h_{\beta})
 \end{aligned} \tag{3.16}$$

Para los puntos interiores de la malla se emplea la aproximación cruzada central dada en la Tabla 3.3, mientras que las otras formas de la derivada cruzada se utilizan en la aproximación de las condiciones de contorno del problema.

Obtención de la ecuación nodal. La ecuación nodal es la resultante de la discretización espacial y temporal de la EDP. Los términos diferenciales son sustituidos por su aproximación discreta. En general, el tipo de derivadas espaciales y temporales presentes en la EDP, condicionan el número de términos intervinientes en la ecuación nodal. Estas ecuaciones pueden ser simplificadas enormemente si la malla es ortogonal, h-espaciada (es decir, igual discretización espacial en todas las direcciones) y el medio es isótropo. Si el dominio de cálculo no tiene una forma geométrica simple (rectángulo, paralelepípedo, etc.) hay que aplicar transformaciones matemáticas para transformar el dominio de cálculo a una forma geométrica sencilla, lo cual conlleva una complicación de los términos intervinientes en la EDP discreta.

A modo de ejemplo vamos a discretizar la ecuación de reacción difusión unidimensional,

$$\left. \begin{aligned}
 C_m V_t &= D V_{xx} - I_{ion}(V, t), & 0 < x < L, t > 0 \\
 V(x, 0) &= f(x), & 0 < x < L, t = 0 \\
 V_x &= 0. & x = 0, x = L, t \geq 0
 \end{aligned} \right\} \tag{3.17}$$

Particularizando los operadores de las Tablas 3.1 y 3.2 con $h_{\alpha} = h_x$ obtenemos la ecuación correspondiente al nodo i .

$$C_m \delta_t^{+} V_i = D \delta_x^2 V_i - I_{ion}(V_i^n, t^{n+1}). \tag{3.18}$$

Como podemos ver en la ecuación (3.18), tenemos primer orden en tiempo y un segundo orden en el espacio, y al término reactivo lo tratamos explícitamente. Desarrollando los términos correspondientes, tenemos:

$$\frac{C_m}{\tau} (V_i^{n+1} - V_i^n) = \frac{D}{2h_x^2} (V_{i-1}^{n+1} - 2V_i^{n+1} + V_{i+1}^{n+1}) - I_{ion}(V_i^n, t^{n+1}) \quad (3.19)$$

Operando y reagrupando términos llegamos a la siguiente ecuación:

$$-\alpha V_{i-1}^{n+1} + (1 + 2\alpha)V_i^{n+1} - \alpha V_{i+1}^{n+1} = V_i^n - \frac{\tau}{C_m} I_{ion}(V_i^n, t^{n+1}), \quad (3.20)$$

donde $\alpha = \frac{D\tau}{2h_x^2}$. Esta es la ecuación que se debe cumplir en cada punto del dominio y es la llamada *ecuación nodal*.

Condiciones de contorno. Nuestro sistema de ecuaciones tiene condiciones de contorno de Neumann en todo el contorno. Siguiendo con el ejemplo unidimensional discretizado por la ecuación (3.20), tenemos que la condición de contorno $V_x = 0$ que debe cumplirse en $x = 0$ y $x = L$. Discretizando dicha ecuación obtenemos:

$$V_x = 0 \Rightarrow \frac{V_{i+1}^{n+1} - V_{i-1}^{n+1}}{2h_x} = 0 \Rightarrow V_{i+1}^{n+1} = V_{i-1}^{n+1}. \quad (3.21)$$

Como se puede observar, se ha empleado un esquema de segundo orden centrado para aproximar la derivada primera. Esto se hace así para no perder el orden de aproximación espacial que tenemos en (3.20) y tener por otro lado, una molécula compacta (se entiende por molécula la dependencia espacial de un nodo de la malla).

Ensamble del sistema. La ecuación (3.20) se debe de cumplir en cada punto del dominio y en el contorno. Además de la ecuación (3.20) se debe cumplir la ecuación (3.21). Teniendo en cuenta ambas ecuaciones en el contorno, el sistema global de ecuaciones a resolver es el siguiente:

$$\begin{pmatrix} 1 + 2\alpha & -2\alpha & \cdots & \cdots & \cdots \\ -\alpha & 1 + 2\alpha & -\alpha & \cdots & \cdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \cdots & \cdots & -\alpha & 1 + 2\alpha & -\alpha \\ \cdots & \cdots & \cdots & -2\alpha & 1 + 2\alpha \end{pmatrix} \begin{pmatrix} V_1 \\ V_2 \\ \vdots \\ V_{k-1} \\ V_k \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F_1 \\ F_2 \\ \vdots \\ F_{k-1} \\ F_k \end{pmatrix} \quad (3.22)$$

donde

$$F_i = V_i^n - (\tau/C_m) I_{ion}(V_i^n, t^{n+1}).$$

Este sistema de ecuaciones debe ser resuelto en cada paso de tiempo.

Solución del sistema Para resolver el sistema de ecuaciones de la ecuación (3.22), se pueden usar métodos directos o métodos iterativos, pero haremos referencia a ellos más adelante en este capítulo.

Ventajas y desventajas

El método de diferencias finitas tiene como principal ventaja que su concepto es sencillo ya que se basa en el desarrollo en series de Taylor. También presenta una molécula reducida en tamaño para problemas isótropos u ortótropos, lo cual da lugar a sistemas de ecuaciones más pequeños, y el número de condición de la matriz global es próximo a uno. Esto último permite que los métodos de solución iterativos converjan rápidamente sin la necesidad de preconditionadores especiales. Pero por otro lado tiene como principal inconveniente la dificultad para tratar geometrías complicadas, así como la imposición de condiciones de contorno cuando el material es anisótropo.

3.3.2. Método de los Elemento Finitos (MEF).

El método de elementos finitos es un procedimiento para resolver numéricamente ecuaciones diferenciales y está basado en una aproximación de la solución exacta por una combinación lineal de funciones de prueba. Estas funciones son típicamente polinomios linealmente independientes y que satisfacen las condiciones de contorno. Matemáticamente el método del elemento finito puede ser tratado como un procedimiento de residuos ponderados de tipo Galerkin, o como un medio de obtener una solución aproximada a un problema formulado de manera débil. Por último, también puede ser interpretado como un caso de aplicación del método de Ritz, es decir, como una forma aproximada de obtener la solución de problemas que responden a un principio variacional.

El método de los residuos ponderados para el problema de reacción difusión unidimensional consiste en encontrar una función $V(\mathbf{x}, t) : \Omega \times]0, T[\longrightarrow \mathfrak{R}$, con $\Omega = [0, L]$ y $t =]0, T[$, tal que:

$$C_m V_t = D V_{xx} - I_{ion}(V, t), \quad (3.23)$$

donde $I_{ion} : \Omega \times]0, T[\rightarrow \mathfrak{R}$ es una función continua. La solución debe, a su vez, cumplir las condiciones iniciales y de contorno

$$\begin{aligned} V(\mathbf{x}, 0) &= f(\mathbf{x}), & 0 < x < L, t = 0 \\ V_x &= 0, & x = 0, x = L, t \geq 0. \end{aligned} \quad (3.24)$$

Como se vio anteriormente, la solución por diferencias finitas se basa en una aproximación por puntos a la función incógnita y la aproximación se extiende a todo el dominio de cálculo por interpolación entre los valores obtenidos en esos puntos.

En el método de residuos ponderados se piensa en una función extendida a todo el dominio, definida en función de coeficientes incógnita. El procedimiento podría ser:

1. Aproximar la solución V en todo el dominio de cálculo mediante:

$$V^h = N_o + \sum_{j=1}^n c_j N_j, \quad (3.25)$$

donde $c_j \in \mathfrak{R} \times]0, T[$ son coeficientes incógnita, $N_o : \Omega \times]0, T[\rightarrow \mathfrak{R}$ es una función conocida que satisface las condiciones de contorno e iniciales del problema (ecuación (3.24) y $N_j : \Omega \times]0, T[\rightarrow \mathfrak{R}$ son funciones también conocidas pero que cumplen las condiciones de contorno homogéneas.

2. Determinar los coeficientes incógnita c_j de modo que la ecuación diferencial (3.23) se cumpla de forma ponderada en todo el dominio Ω .
3. Una forma de realizarlo es tomar n funciones w_k , $k = 1, \dots, n$ (funciones de ponderación) y plantear las n ecuaciones:

$$\int_0^L w_k (C_m V_t^h - D V_{xx}^h + I_{ion}) dx \quad (3.26)$$

Este sistema de ecuaciones proporciona un medio para determinar los coeficientes incógnita c_j , $j = 1, \dots, n$

Este procedimiento se conoce con el nombre del método de los residuos ponderados, ya que el segundo factor de la cantidad subintegral recibe el nombre de función residuo. El método de los residuos ponderados es muy general y muy potente. Se trata de una técnica que engloba procedimientos tan dispares a primera vista como el MEF, el método de los elementos de contorno (MEC) o el ajuste por mínimos cuadrados. La generalidad estriba en que hay muchas posibilidades para elegir las funciones de aproximación N_j y las funciones de ponderación w_k .

El método de Galerkin es el método de residuos ponderados que corresponde a la formulación más clásica del MEF. Según este método, la aproximación V^h se construye como:

$$V^h = g^h + \sum_{j=1}^n c_j N_j \quad (3.27)$$

donde: $c_j \in \mathfrak{R}$, son coeficientes incógnita, $g^h : \Omega \times]0, T[\rightarrow \mathfrak{R}$ es una función que cumple la condición de contorno, $N_j : \Omega \rightarrow \mathfrak{R}$ son funciones que son cero en el contorno. Las funciones de ponderación $w_k : \Omega \rightarrow \mathfrak{R}$, se eligen iguales a las $N_j : w_j = N_j, j = 1, \dots, n$. En el método de Galerkin se utiliza como espacio de funciones de ponderación el mismo espacio que las funciones de aproximación.

Por simplicidad, agrupando en $F(V, t)$ el termino reactivo y el capacitivo, la ecuación (3.26) de residuos ponderados queda como:

$$\underbrace{\int_0^L N_k [F(V, t) - D V_{xx}^h] dx}_{\text{ponderación en el dominio}} = 0. \quad (3.28)$$

Integrando por partes y teniendo en cuenta que tenemos condiciones de contorno de Neumann homogéneas, obtenemos:

$$\int_0^L [N_k F(V, t) + (N_k)_x D V_x^h] dx = 0 \quad (3.29)$$

donde la fórmula de integración por partes es $\int_0^L w dv = - \int_0^L v dw + [wv]_0^L$

A partir de la ecuación (3.29) se obtiene un sistema de n ecuaciones lineales con n incógnitas que permite determinar los coeficientes c_j de la ecuación (3.25).

El método de Galerkin data de 1915 y constituye una primera manera de justificar el MEF desde el punto de vista matemático. La aportación del MEF moderno al

método de Galerkin consiste en una forma sistemática, fácilmente automatizable, de construir las funciones N_j y g_h a partir de funciones definidas localmente.

Pasos para resolver un problema usando el método de los elementos finitos.

En el MEF se divide el dominio en un número finito de subdominios, llamados elementos y se le aplica el método de Galerkin a cada elemento. La solución global es obtenida ensamblando todos los elementos. Al igual que el método de DF, el MEF puede ser subdividido en los siguientes pasos:

- Discretización espacial del dominio
- Funciones de interpolación o de aproximación a la solución.
- Determinación de la ecuación elemental.
- Ensamble del sistema de ecuaciones algebraicas.
- Solución del sistema de ecuaciones.
- Visualización de los resultados.

Discretización espacial. La discretización espacial o mallado en el MEF consiste en subdividir el dominio de cálculo Ω con un número finito de elementos de tamaño Ω^e que ocupen todo el dominio:

$$\Omega = \bigcup_{e \in \{1, \dots, N_{elm}\}} \Omega^e$$

donde N_{elm} es el número de elementos. Además debemos agregar que los elementos no se solapan o intersectan. La forma de los elementos es muy simple y solo varían en forma y tamaño. En 2D los elementos más comunmente utilizados son el triángulo y el cuadrilátero, mientras que en 3D se usan los tetraedros y hexaedros. Las distintas formas de elementos implementados están listados en el Apéndice A.

La discretización espacial es muy importante en la exactitud del análisis por el MEF, cuanto más pequeño es el elemento más exacta es la solución. Cuando se agregan elementos para aumentar la exactitud se llama refinamiento y este tipo de refinamiento se llama h .

Funciones de interpolación. Las funciones de interpolación permiten determinar la solución en un punto arbitrario de la malla. En el MEF éstas son locales y están solo definidas dentro del dominio del elemento Ω^e y pesadas por los valores de las variables nodales. La elección de las funciones de forma está supeditada al orden de aproximación deseado y a la dimensión espacial del problema. Las funciones de interpolación o de forma deben cumplir las siguientes condiciones:

- El valor de la función de forma en su nodo debe ser uno, esto es:

$$N_i^e(\mathbf{x}) = \delta_{i,j} = \begin{cases} 1 \Rightarrow \mathbf{x} = \mathbf{x}_i \\ 0 \Rightarrow \mathbf{x} = \mathbf{x}_j, j \neq i. \end{cases}$$

- La suma de la funciones de forma en un nodo arbitrario es uno, esto es:

$$\sum_i^N N_i^e(\mathbf{x}) = 1$$

De esta manera, para un espacio de dimensión 1, i.e., $\Omega = [-1, 1]$, las funciones de forma lineales son:

$$\{\Psi^e\} = \frac{1}{2} \begin{Bmatrix} 1 - x \\ 1 + x \end{Bmatrix}$$

Ecuación elemental. Considerando nuevamente el problema unidimensional, la formulación débil de la ecuación (3.17) en un elemento Ω^e es obtenida multiplicando dicha ecuación por la función de peso w^e e integrando sobre el elemento

$$\int_{\Omega^e} w^e [(C_m V_t + I_{ion}) - D V_{xx}] d\mathbf{x} = 0. \quad (3.30)$$

Integrando por partes, obtenemos la formulación débil de la ecuación (3.30)

$$\int_{\Omega^e} [w^e (C_m V_t + I_{ion}) + D w_x^e V_x] d\mathbf{x} - \oint_{\Gamma_e} D w^e V_x ds = 0, \quad (3.31)$$

La discretización de la ecuación (3.31) se obtiene sustituyendo la aproximación de V

$$V(\mathbf{x}, t) \simeq \sum_{j=1}^{n^e} N_j^e(\mathbf{x}) V_j^e(t) \quad (3.32)$$

donde n^e es el número de nodos por elemento. En forma matricial, esta aproximación puede escribirse como:

$$V(\mathbf{x}, t) = (\mathbf{N}^e)^T \mathbf{V}^e.$$

Sustituyendo la aproximación de V en (3.31) y haciendo $w_j^e = N_j^e$ se obtiene la forma discretizada en el tiempo t para el nodo i del elemento

$$\sum_{j=1}^{n^e} \left(M_{i,j}^e \dot{V}_j^e + K_{i,j}^e V_j^e \right) = Q_i^e. \quad (3.33)$$

En forma matricial tenemos

$$[\mathbf{M}^e] \left\{ \dot{\mathbf{V}}^e \right\} + [\mathbf{K}^e] \left\{ \mathbf{V}^e \right\} = \mathbf{Q}^e \quad (3.34)$$

donde:

$$M_{ij}^e = \int_{\Omega_e} C_m N_i N_j d\mathbf{x} \quad (3.35)$$

$$K_{ij}^e = \int_{\Omega_e} D (N_i)_x (N_j)_x d\mathbf{x} \quad (3.36)$$

$$Q_i^e = \int_{\Omega_e} N_i I_{ion} d\mathbf{x} \quad (3.37)$$

El término debido a la integral de contorno en (3.31) no se ha incluido en las ecuaciones discretizadas ya que no contribuye en el sistema ensamblado. Nótese que este término se anula entre elementos que comparten caras y es exactamente satisfecho en contornos con condiciones de Neumann homogéneas, como es el caso bajo consideración.

Ensamble del sistema de ecuaciones. Las matrices y vectores elementales se ensamblan para generar un sistema de ecuaciones que describa todo el dominio. Las matrices ensambladas se representan como:

$$\mathbf{M} = \mathbf{A}_{e=1}^{N_{elm}} M^e \quad \mathbf{K} = \mathbf{A}_{e=1}^{N_{elm}} K^e \quad \mathbf{F} = \mathbf{A}_{e=1}^{N_{elm}} Q^e \quad (3.38)$$

donde N_{elm} es el número de elementos. La ecuación ensamblada toma la siguiente forma:

$$\mathbf{M}\dot{\mathbf{V}} + \mathbf{K}\mathbf{V} = \mathbf{F} \quad (3.39)$$

Solución del sistema Para resolver el sistema de ecuaciones de la ecuación 3.39, se pueden usar métodos directos o métodos iterativos, pero haremos referencia a ellos más adelante en este capítulo.

Ventajas y desventajas

Una de las mayores ventajas del MEF es que puede usar mallas no estructuradas, con lo cual el tiempo de generación de una malla se reduce considerablemente. Por otro lado, el tamaño del elemento no necesita ser uniforme. Esto último es importante cuando existen regiones con grandes gradientes donde es necesario utilizar elementos pequeños, mientras que en las regiones con gradientes suaves se pueden utilizar elementos de mayor tamaño. Otra ventaja adicional y muy importante es que no se necesitan hacer transformaciones cuando la geometría es irregular y compleja. Además el método es más exacto cuando se tienen problemas con gradientes irregulares, ya que se puede aprovechar lo antes mencionado.

Una desventaja es que al ser la malla no estructurada el método requiere una mayor uso de memoria para el almacenaje de los datos, lo cual repercute en los tiempos de CPU por la no localidad de los datos. Por otro lado, cuando se compara el sistema de ecuaciones algebraico obtenido con MEF con el obtenido con DF, se observa que el primero tiene un peor número de condición y un mayor ancho de banda. Ambas cosas implican un coste computacional mayor para un problema con el mismo número de grados de libertad.

3.4. Resolución del sistema de ecuaciones

Como se ha dicho anteriormente, se pueden usar métodos directos o métodos iterativos para la resolución del sistema de ecuaciones. La gran ventaja de los métodos

iterativos frente a los directos es que estos necesitan menos espacio para el almacenaje y resolución del sistema de ecuaciones, y cuando la matriz del sistema está bien condicionada convergen muy rápido hacia la solución, lo cual implica un enorme ahorro de operaciones de punto flotante. Por el contrario, los métodos directos usan del orden de N^2 número de operaciones para resolver el sistema, donde N es el número de grados de libertad. Por ejemplo, para hacer una descomposición Gaussiana con almacenamiento en banda, el almacenaje necesario es aproximadamente del orden de $N^{3/2}$ [111]. Teniendo en cuenta estos datos y sabiendo que en electrofisiología los grados de libertad para un problema real están en el orden de 10^7 , usar un método directo para resolver un problema de este tipo es impensable por la cantidad de RAM y operaciones de punto flotante necesarias. Teniendo en cuenta los ordenes de magnitud antes detallados, resolver un problema con $1,5 \cdot 10^6$ grados de libertad por un método directo implicaría aproximadamente $2,25 \cdot 10^{12}$ operaciones de punto flotante y unos 15GB de memoria para almacenar la matriz de rigidez del sistema luego de hacer la descomposición, esto es usando doble precisión para almacenar cada dato. En cambio el mismo problema usando almacenamiento ralo implicaría aproximadamente 324MB para almacenar la matriz y un espacio equivalente para el preconditionador, lo cual equivale solo al 5 % de memoria. El número de operaciones de punto flotante en un método iterativo depende del número de condición de la matriz y del preconditionador usado [50], en nuestro caso para un problema 3D con $1,5 \cdot 10^6$ grados de libertad usando elementos hexaédricos, el sistema converge en 8 iteraciones aproximadamente usando un preconditionar $ILU(0)$, lo cual nos da aproximadamente $324 \cdot 10^6$ operaciones de punto flotante. En el código desarrollado en esta Tesis se emplearon los algoritmos iterativos de las librerías PSBLAS [13].

3.5. Problemas numéricos asociados

Para visualizar los problemas numéricos asociados a los dos métodos antes descritos y a los dos modelos eléctricos celulares tratados en esta tesis, resolveremos la ecuación de reacción difusión en un dominio unidimensional. Variaremos el coeficiente de difusión fijando el tamaño de malla de tal manera de aproximar la velocidad del frente tanto en el sentido longitudinal como transversal a la velocidad medida experimentalmente y con ello podremos ver la influencia que tiene cada método sobre el resultado.

Modelo de Ten Tusscher Para tejido cardíaco humano se sabe que la velocidad del frente de onda en sentido longitudinal está comprendida entre 65cm/seg y 70cm/seg y en sentido transversal entre 45cm/seg y 50cm/seg [115]. En la Tabla 3.4 y las Figuras 3.2 y 3.3 se muestran los resultados para una malla de $h = 0,04\text{cm}$ y $h = 0,01\text{cm}$ usando el método de elementos finitos y diferencias finitas respectivamente.

h [cm]	MEF, lineal		DF 2 ^{do}	
	$\sigma_l[mS]$	$\sigma_t[mS]$	$\sigma_l[mS]$	$\sigma_t[mS]$
0.04	1.16E-3	6.4E-4	1.740E-3	9.6E-4
0.03	1.13E-3	5.5E-4	1.574E-3	8.2E-4
0.02	1.16E-3	4.8E-4	1.437E-3	7.2E-4
0.01	1.25E-3	4.2E-4	1.330E-3	6.2E-4

Tabla 3.4: Coeficiente de difusión longitudinal y transversal para distintos tamaños de malla para el modelo de Ten Tusscher. Se ha respetado una velocidad longitudinal y transversal de $69[\text{cm/seg}]$ y $47[\text{cm/seg}]$ respectivamente

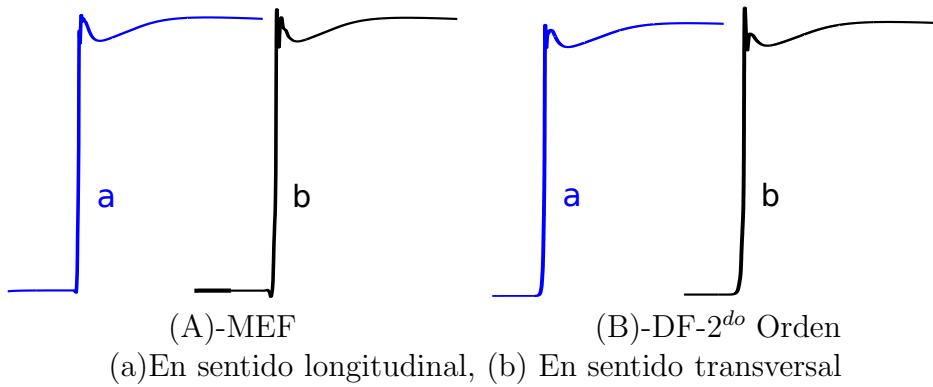


Figura 3.2: Forma del potencial de acción en el modelo de Ten Tusscher, para un tamaño de malla de $h = 0,04\text{cm}$, usando FEM y DF.

Como podemos observar en la Tabla 3.4 y las Figuras 3.2 y 3.3 tenemos dos inconvenientes con los métodos numéricos disponibles para resolver este tipo de problema, ellos son: i) Se debe variar la difusión para poder mantener constante la

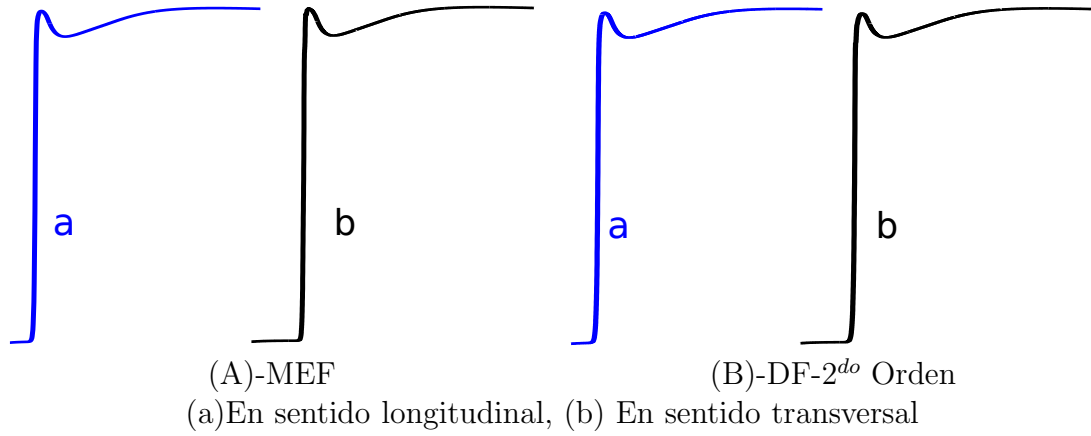


Figura 3.3: Forma del potencial de acción en el modelo de Ten Tusscher, para un tamaño de malla de $h = 0,01cm$, usando FEM y DF.

velocidad con los distintos tamaños de malla, ii) En ambos métodos, si el tamaño de malla no es lo suficientemente pequeño, aparecen oscilaciones espurias localizadas. Estas oscilaciones son más pronunciadas cuando usamos elementos finitos estándar (con matriz de masa consistente), y como observamos en la Figura 3.2 (A), las oscilaciones ocurren cuando comienza la despolarización y cuando el potencial de acción alcanza su valor máximo. Cuando se usan diferencias finitas, por el contrario, solo aparecen las oscilaciones en el máximo del potencial de acción, pero estas son de mayor tamaño que para el caso de elementos finitos. Estas oscilaciones van desapareciendo cuando disminuimos el tamaño de malla. Para este modelo celular, podemos decir que en sentido longitudinal desaparecen las oscilaciones con un tamaño de malla de $h = 0,02cm$, y en sentido transversal para $h = 0,01cm$ aproximadamente.

Modelo de Luo Rudy Para tejido cardíaco de cobaya se sabe que la velocidad del frente en sentido longitudinal está comprendida entre $40cm/seg$ y $45cm/seg$ y en sentido transversal entre $12cm/seg$ y $15cm/seg$ [19]. En la Tabla 3.5 y las Figuras 3.4 y 3.5 se muestran los resultados obtenidos para una malla de $h = 0,04cm$ y $h = 0,01cm$ usando elementos finitos y diferencias finitas.

Como podemos observar en la Tabla 3.5 y las Figuras 3.4 y 3.5 tenemos los mismos inconvenientes que con el modelo celular de Ten Tusscher, estos son: i) Variación de la difusión con el tamaño de malla y ii) Oscilaciones espurias. Al igual

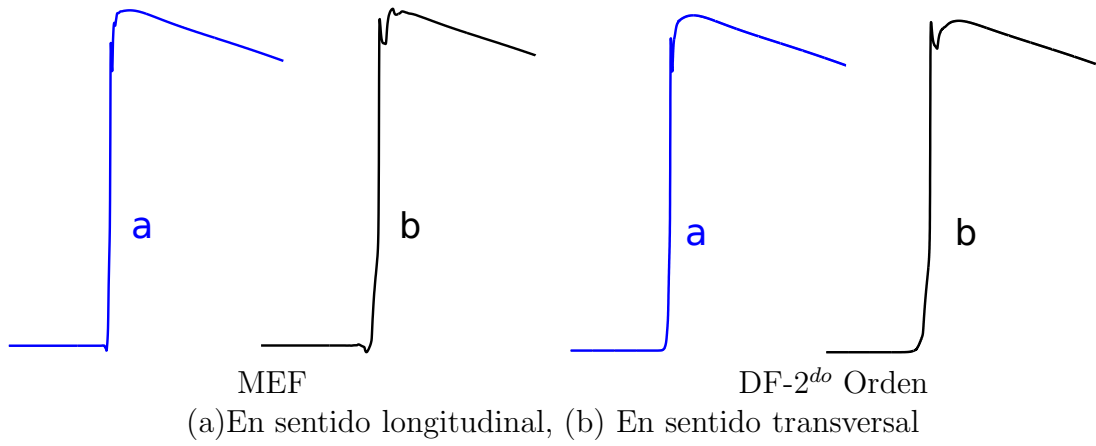


Figura 3.4: Forma del potencial de acción en el modelo de Luo Rudy fase II, para un tamaño de malla de $h = 0,04cm$, usando FEM y DF.

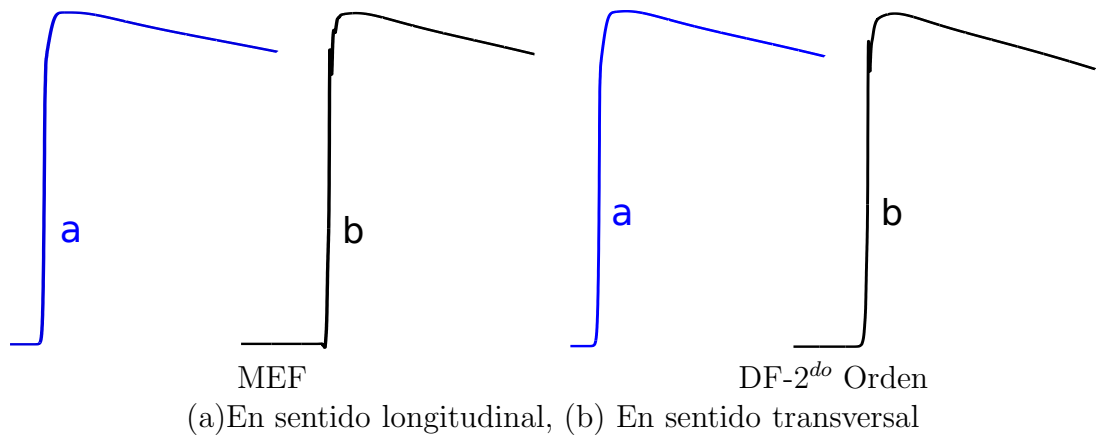


Figura 3.5: Forma del potencial de acción en el modelo de Luo Rudy fase II, para un tamaño de malla de $h = 0,01cm$, usando FEM y DF.

h [cm]	MEF, lineal		DF 2 ^{do}	
	$\sigma_l[mS]$	$\sigma_t[mS]$	$\sigma_l[mS]$	$\sigma_t[mS]$
0.04	0.6450E-3	1.416E-4	1.0150E-3	2.5200E-4
0.03	0.5526E-3	1.113E-4	0.8450E-3	1.9000E-4
0.02	0.4857E-3	0.810E-4	0.6903E-3	1.3260E-4
0.01	0.4890E-3	0.510E-4	0.5780E-3	0.7863E-4

Tabla 3.5: Coeficiente de difusión longitudinal y transversal para distintos tamaños de malla para el modelo de Luo Rudy. Se ha respetado una velocidad longitudinal y transversal de 42,5[cm/seg] y 12,5[cm/seg] respectivamente

que en el caso anterior estas oscilaciones van desapareciendo cuando se disminuye el tamaño de malla. Para este modelo celular, podemos decir que en sentido longitudinal desaparecen las oscilaciones con un tamaño de malla de $h = 0,015cm$, y en sentido transversal para $h = 0,008cm$ aproximadamente.

3.5.1. Origen de la vibracion

Como hemos dicho anteriormente en ambos modelos y con ambos métodos numéricos hay oscilaciones espureas si la discretización espacial no es lo suficientemente pequeña. Desde el punto de vista físico, como lo veremos en la sección siguiente es una deficiencia en la corriente axial, ahora lo trataremos de explicar desde un punto de vista numérico. Si solo discretizamos la ecuación de difusión en un dominio unidimensional

$$C_m V_t = D V_{xx}, \quad (3.40)$$

por un método explícito usando diferencias finitas, tenemos:

$$C_m \frac{V_i^{n+1} - V_i^n}{\tau} = \frac{D}{h^2} (V_{i-1}^n - 2V_i^n + V_{i+1}^n) \quad (3.41)$$

donde, C_m es la capacitancia de la membrana y D la difusividad, h el tamaño de la discretización espacial y τ el paso temporal. Si llamamos

$$d = \frac{D \tau}{C_m h^2} = \frac{\tau}{\frac{C_m h^2}{D}},$$

reemplazando este valor en la ecuación (3.41) y despejando V_i^{n+1} tenemos:

$$V_i^{n+1} = d V_{i-1}^n + (1 - 2d) V_i^n + d V_{i+1}^n \quad (3.42)$$

El parametro d es el cociente entre el paso de tiempo τ y el tiempo característico de difusión $\frac{C_m h^2}{D}$, que es aproximadamente el tiempo necesario para que una perturbación que se transmite por difusión recorra una distancia h .

$h[cm]$	$C_m[\mu F/cm^2]$	$D[mS]$	$Vel[cm/seg]$	$\frac{C_m h^2}{D}$
0.04	1.0	6.0010^{-4}	32.70	2.667
0.01	1.0	3.3210^{-4}	32.83	0.300

Tabla 3.6: Tiempo característico de difusión, para el modelo de ten Tusscher en sentido transversal

Analizando los datos de la Tabla 3.6 vemos que para recorrer una longitud de L de 0.04 cm en la malla mas grosera se tardan 2.667 unidades de tiempo en cambio en la malla mas fina solo se tardan 1.2 unidades de tiempo, esto nos hace ver que el coeficiente de difusión relativo a ese tamaño de malla ($h=0.04 \text{ cm}$) es muy pequeño, es por ello que ocurre el sobrepico (Ver Figura 3.2 y 3.4) y el cambio inicial en la pendiente.

3.6. Alternativas para mejorar los problemas numéricos.

Antes de discutir algunas alternativas debemos analizar la propagación de un PA. En un continuo de células, la corriente fluye desde una célula despolarizada a una célula vecina menos despolarizada a través de unas resistencias conocida como discos intercalares o “*gap junctions*”. Esta situación es muy diferente a la generación de PA en una célula aislada. Matemáticamente se tiene para una célula aislada:

$$C_m V_t = -I_{ion}(V, t), \quad (3.43)$$

en este caso la corriente iónica solo es usada para cambiar la carga de la membrana celular de capacitancia C_m . En cambio en un continuo tenemos una ecuación de reacción-difusión como:

$$C_m V_t + I_{ion}(V, t) = \frac{a}{2r_i} V_{xx}, \quad (3.44)$$

donde, a es el radio de la fibra y r_i es la resistencia axial por unidad de longitud. Además de la corriente a través de la membrana, ahora aparece una corriente axial [70]. Así, V es función del tiempo y del espacio. El término izquierdo de 3.44 es la corriente capacitiva más la corriente iónica y el término derecho es la corriente axial. La corriente axial es la que fluye de célula a célula y propaga la señal. La ecuación 3.44 establece un principio de conservación en el que la corriente axial se debe a la corriente que atraviesa la membrana celular.

En una célula aislada la corriente iónica I_{ion} es utilizado para descargar la capacitancia de membrana y por lo tanto determina la velocidad de despolarización, V_t . En esta situación, V_t es una medida del flujo de corriente a través de la membrana. Por ejemplo, el flujo máximo de I_{Na} ocurre justo cuando V_t es máxima (máxima pendiente del PA). En cambio en un tejido multicelular la carga entregada por el I_{ion} durante la despolarización se divide entre la descarga capacitiva de la membrana y la despolarización de la membrana celular a través de la corriente axial. En este caso, el flujo máximo de I_{Na} ocurre en el trazo ascendente del PA y no cuando V_t es máximo.

Por lo antes expuesto llegamos a la conclusión de que la variación del coeficiente de difusión es debido a una falta de discretización espacial, y la vibración que aparece en el PA es debido a una entrega no continua de corriente axial, debido a su vez, a una falta de discretización espacial.

Como podemos apreciar con los resultados expuestos, la manera más sencilla de resolver el problema es refinando la malla, lo cual en muchos casos (i.e para problemas multidimensionales) es inviable ya que los grados de libertad exceden las capacidades de los superordenadores medianos. Por ejemplo para un corazón humano con una discretización espacial de $h = 0,015cm$ usando elementos hexaédricos la malla resultante tiene aproximadamente $50 \cdot 10^6$ nodos y $48 \cdot 10^6$ elementos, en este caso solo para la matriz de rigidez, un preconditionador ILU y el modelo eléctrico de ten Tusscher se necesitan aproximadamente 40GB de memoria. Incluso cuando se emplea programación en paralela, la sola partición de la malla (generación del grafo de la malla) requeriría de cerca de 6GB, lo cual implica que para cargar la malla y dividirla no se puede hacer en un nodo normal de un cluster, ya que dichos nodos tienen aproximadamente 2GB de RAM.

Para eliminar las vibraciones que aparecen en el MEF cuando comienza la depolarización se propone usar una matriz de masa condensada como se describe en el Apéndice B, y para disminuir las vibraciones superiores se propone un algoritmo de corrección del potencial entregado por la ecuación parabólica de manera que le llegue la corriente axial correcta al término reactivo (I_{ion}).

Para corregir la exactitud de los métodos analizados (variabilidad de los coeficientes de difusión) se han desarrollado en esta tesis dos métodos para mejorar los problemas antes expuestos: i) Diferencia finitas de alto orden, para tejidos anisótropos, descrito en el capítulo 4, y ii) Un novedoso método de Elementos Finitos inmersos descrito en el capítulo 5. Este último mejora enormemente la exactitud y la eficiencia computacional en paralelo.

CAPÍTULO 4

Esquemas compactos de cuarto orden

Como hemos visto en el capítulo anterior, los problemas de electrofisiología están gobernados por una ecuación de reacción-difusión donde el término reactivo lo componen un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias rígido. Esta particularidad da lugar a ondas con altos gradientes que se propagan en el espacio. Cuando se emplean métodos tradicionales, es necesario el uso de mallas finas a fin de capturar el frente de onda de manera precisa, eliminando las inestabilidades numéricas que se suceden en el mismo. Por esta razón, se han desarrollado esquemas compactos de cuarto orden para ecuaciones monodominio de reacción-difusión con aplicaciones en electrofisiología. El esquema toma en cuenta la anisotropía del tejido e incorpora un algoritmo de paso temporal adaptativo. El esquema permite una solución precisa del potencial y el flujo. La formulación de alto orden permite, a su vez, trabajar el medio con mallas más gruesas que aquellas requeridas por los métodos de diferencias finitas de segundo orden o elementos finitos lineales, a fin de obtener la misma precisión y estabilidad del frente de despolarización. Este aspecto del método permite reducir el tiempo de cálculo y el uso de memoria cuando se emplean modelos celulares complejos, con respecto a métodos de segundo orden. El esquema ha sido implementado y aplicado a simulaciones de tejido anisótropo isquémico empleando el modelo de Luo-Rudy II.

Este método de diferencias finitas compacto de alto orden (HOC) tiene gran exactitud en los puntos de la malla y solo usa la misma cantidad de puntos que un esquema clásico de segundo orden. El alto orden es alcanzado usando el desarrollo de Padé para aproximar las derivadas cuartas del error de truncamiento de un esquema de diferencias centrales.

El esquema propuesto posee ventajas con respecto al método HOC clásico [105, 53] (que usan la ecuación diferencial que gobierna el fenómeno para aproximar el error de truncamiento). Estos beneficios son:

- Se puede usar un esquema explícito en los problemas de evolución, al costo de resolver tres sistemas tridiagonales independientes.
- No se necesita aproximar las derivadas de los coeficientes de difusión más que lo necesario para un esquema de segundo orden.
- La anisotropía del medio no altera la compacticidad de la molécula (la molécula sigue siendo compacta).
- Se puede bajar el orden del método, no considerando la corrección introducidas por el error de truncamiento, en zonas de gradiente suave.

En las secciones siguientes se desarrollará el método compacto de cuarto orden para el modelo monodominio considerando la anisotropía del tejido, generalizando el método propuesto por Heidenreich et al. [53] para problemas ortótropos. Las moléculas serán desarrolladas para el caso tridimensional. Sin embargo, el tratamiento de las condiciones de contorno y la implementación numérica solo contempla el caso bidimensional.

4.1. Diferencias finitas de cuarto orden

Considere un dominio Ω y el modelo monodominio, ecuación (2.18), para la descripción de la actividad electrofisiológica del medio. Sin pérdida de generalidad, consideraremos como dominio computacional un paralelepípedo, $\Omega = (0, L_x) \times (0, L_y) \times (0, L_z)$. Desarrollando los operadores espaciales en (2.18), se obtiene:

$$\begin{aligned} C_m V_t = & A V_{xx} + B V_{yy} + C V_{zz} + D V_{xy} + E V_{xz} + F V_{yz} \\ & + P V_x + Q V_y + R V_z - I_{ion}, \end{aligned} \quad (4.1)$$

donde:

$$\begin{aligned} A &= D_{11}, & D &= 2D_{12}, & P &= (D_{11})_x + (D_{12})_y + (D_{13})_z, \\ B &= D_{22}, & E &= 2D_{13}, & Q &= (D_{12})_x + (D_{22})_y + (D_{23})_z, \\ C &= D_{33}, & F &= 2D_{23}, & R &= (D_{13})_x + (D_{23})_y + (D_{33})_z \end{aligned} \quad (4.2)$$

y $(\cdot)_\alpha = \partial/\partial\alpha$, $\alpha = x, y, z$. La idea básica para lograr un esquema compacto de cuarto orden, teniendo en cuenta la anisotropía del medio, es aplicar un esquema de diferencias centrales de segundo orden a (4.1) y emplear (4.1) para reemplazar las derivadas de alto orden en el error de truncamiento por expresiones que involucran derivadas de menor orden que pueden ser posteriormente diferenciadas.

Para lograr lo antes expuesto, aproximemos en forma genérica una derivada de cada orden de las que intervienen en la ecuación (4.1), esto es:

$$V_\alpha = \delta_\alpha V - \frac{h_\alpha^2}{6} V_{\alpha\alpha\alpha} + \mathcal{O}(h_\alpha^4), \quad (4.3)$$

$$V_{\alpha\alpha} = \delta_\alpha^2 V - \frac{h_\alpha^2}{12} V_{\alpha\alpha\alpha\alpha} + \mathcal{O}(h_\alpha^4), \quad (4.4)$$

$$V_{\alpha\beta} = \delta_{\alpha\beta} V - \frac{h_\alpha^2}{6} V_{\alpha\alpha\alpha\beta} - \frac{h_\beta^2}{6} V_{\beta\beta\beta\alpha} + \mathcal{O}(h_\alpha^4 + h_\beta^4), \quad (4.5)$$

donde los operadores de las derivadas están expresados en la tabla 4.1.

Operador	Ecuación	Orden de aproximación
$\delta_\alpha \phi_i$	$\frac{\phi_{i+1} - \phi_{i-1}}{2h}$	$\mathcal{O}(h^2)$
$\delta_\alpha^2 \phi_i$	$\frac{\phi_{i+1} - 2\phi_i + \phi_{i-1}}{h^2}$	$\mathcal{O}(h^2)$
$\delta_{\alpha\beta} \phi_{i,j}$	$\frac{\phi_{i+1,j+1} - \phi_{i-1,j+1} - \phi_{i+1,j-1} + \phi_{i-1,j-1}}{4h^2}$	$\mathcal{O}(h^2)$

Tabla 4.1: Definición de los operadores de las derivadas para una malla uniforme, hasta un orden de aproximación $\mathcal{O}(h^2)$

Como se observa en las ecuaciones (4.3-4.5) el error de truncamiento es una función de las derivadas terceras y cuartas del potencial. Usando los operadores

de las derivadas (Tabla 4.1), las derivadas terceras y cuartas que aparecen en las ecuaciones (4.3-4.5) se pueden expresar en función de las derivadas segundas. Estas expresiones toman la forma siguiente:

$$V_\alpha = \delta_\alpha V - \frac{h_\alpha^2}{6} \cdot \delta_\alpha V_{\alpha\alpha} + \mathcal{O}(h_\alpha^4), \quad (4.6)$$

$$V_{\alpha\alpha} = \delta_\alpha^2 V - \frac{h_\alpha^2}{12} \cdot \delta_\alpha^2 V_{\alpha\alpha} + \mathcal{O}(h_\alpha^4), \quad (4.7)$$

$$V_{\alpha\beta} = \delta_{\alpha\beta} V - \frac{h_\alpha^2}{6} \cdot \delta_{\alpha\beta} V_{\alpha\alpha} - \frac{h_\beta^2}{6} \cdot \delta_{\alpha\beta} V_{\beta\beta} + \mathcal{O}(h_\alpha^4 + h_\beta^4), \quad (4.8)$$

con lo que el error de truncamiento es ahora de cuarto orden. Observando las ecuaciones (4.6-4.8) notamos que para que el error sea de cuarto orden, la aproximación mínima para las derivadas segundas debe ser de segundo orden.

Particularizando las ecuaciones (4.6-4.8) con respecto a las coordenadas x , y , z y reemplazando en la ecuación (4.1), obtenemos la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} C_m V_t = & (A\delta_x^2 + B\delta_y^2 + C\delta_z^2 + D\delta_{xy} \\ & + E\delta_{xz} + F\delta_{yz} + P\delta_x + Q\delta_y + R\delta_z) V \\ & - \frac{h_x^2}{12} (A\delta_x^2 + 2D\delta_{xy} + 2E\delta_{xz} + 2P\delta_x) V_{xx} \\ & - \frac{h_y^2}{12} (B\delta_y^2 + 2D\delta_{xy} + 2F\delta_{yz} + 2Q\delta_y) V_{yy} \\ & - \frac{h_z^2}{12} (C\delta_z^2 + 2E\delta_{xz} + 2F\delta_{yz} + 2R\delta_z) V_{zz} - I_{ion}. \end{aligned} \quad (4.9)$$

Como vemos en la ecuación (4.9), el número de incógnitas se ha incrementado, ahora aparte de tener el potencial, V , tenemos las derivadas segundas, V_{xx} , V_{yy} , V_{zz} , también como incógnitas. Para poder calcular estas derivadas segundas usaremos un esquema compacto de Padé.

4.2. Esquemas compactos de Padé

Los esquemas compactos de Padé pueden ser derivados ajustando un polinomio. Los coeficientes de dicho polinomio pueden ser calculados usando el valor de la función en los nodos, aunque nada impide usar también el valor de las derivadas en

dichos nodos [73]. La idea es utilizar la información contenida en los nodos adyacentes de manera de hacer al sistema compacto. Esto resulta beneficioso porque nos reduce la cantidad de términos de cada ecuación en los puntos interiores del dominio, y en el contorno simplifica las ecuaciones, evitando así el empleo de complicadas extrapolaciones. Usaremos el valor de la variable en los nodos $i - 1$, i e $i + 1$ y el valor de derivada segunda en el nodo $i + 1$ e $i - 1$, para obtener una aproximación de cuarto orden de la derivada segunda en el nodo i . Para alcanzar nuestro objetivo propondremos un polinomio de cuarto orden definido en la vecindad del nodo i de la forma

$$\phi = a + b(\alpha - \alpha_i) + c(\alpha - \alpha_i)^2 + d(\alpha - \alpha_i)^3 + e(\alpha - \alpha_i)^4. \quad (4.10)$$

Los coeficientes a , b , c , d y e se pueden encontrar imponiendo el valor de la función en los nodos $i - 1$, i e $i + 1$ y la derivada segunda en los nodos $i + 1$ e $i - 1$, es decir:

$$\phi_{\alpha\alpha} = 2c + 6d(\alpha - \alpha_i) + 12e(\alpha - \alpha_i)^2, \quad (4.11)$$

con lo cual el sistema de ecuaciones a resolver resulta:

$$\begin{aligned} \phi(\alpha_{i-1}) &= \phi_{i-1}, \\ \phi(\alpha_i) &= \phi_i, \\ \phi(\alpha_{i+1}) &= \phi_{i+1}, \\ \phi_{\alpha\alpha}(\alpha_{i-1}) &= (\phi_{\alpha\alpha})_{i-1}, \\ \phi_{\alpha\alpha}(\alpha_{i+1}) &= (\phi_{\alpha\alpha})_{i+1}. \end{aligned} \quad (4.12)$$

Suponiendo que los intervalos son h -espaciados, es decir $\alpha_{i+1} - \alpha_i = h$, la solución del sistema (4.12) queda:

$$\begin{aligned} a &= \phi_i, \\ b &= \frac{6(\phi_{i+1} - \phi_{i-1}) - h^2((\phi_{\alpha\alpha})_{i+1} - (\phi_{\alpha\alpha})_{i-1})}{12h}, \\ c &= \frac{12(\phi_{i+1} - 2\phi_i + \phi_{i-1}) - h^2((\phi_{\alpha\alpha})_{i+1} + (\phi_{\alpha\alpha})_{i-1})}{20h^2}, \\ d &= \frac{(\phi_{\alpha\alpha})_{i+1} - (\phi_{\alpha\alpha})_{i-1}}{12h}, \\ e &= \frac{-2(\phi_{i+1} - 2\phi_i + \phi_{i-1}) + h^2((\phi_{\alpha\alpha})_{i+1} + (\phi_{\alpha\alpha})_{i-1})}{20h^4}. \end{aligned} \quad (4.13)$$

Particularizando la ecuación (4.11) para α_i da lugar a la siguiente ecuación para las derivadas segundas:

$$(\phi_{\alpha\alpha})_{i-1} + 10(\phi_{\alpha\alpha})_i + (\phi_{\alpha\alpha})_{i+1} = \frac{12}{h^2}(\phi_{i-1} - 2\phi_i + \phi_{i+1}). \quad (4.14)$$

En general, el error de truncamiento en la derivada segunda es el grado del polinomio interpolante menos uno (primer orden para parábolas, segundo orden para cúbicas, etc). Se gana un orden cuando el espaciado es uniforme y se emplean polinomios de orden par, por ejemplo un polinomio de cuarto orden que pasa a través de 5 puntos nos da una aproximación de cuarto orden sobre una malla uniforme [38, 103]. Por lo tanto el orden que se obtiene para la derivada segunda en nuestro caso (malla h -espaciada) es cuatro.

4.3. Condiciones de Contorno

Por simplicidad en la implementación, las condiciones de contorno para el sistema de ecuaciones (4.9) fue planteado solo de segundo orden. Se ha adoptado esta opción con la finalidad de evitar el uso de nodos ficticios en el contorno y para no perder la compacticidad del esquema. Por otro lado, los experimentos numéricos demuestran que, para el rango de valores de conducción encontrados en fisiología cardiaca, la solución se degrada tan solo en las tres primeras celdas desde el contorno. Para el caso bidimensional, las condiciones de contorno de Neumann (2.19) se reducen a:

$$D_{11} V_x + D_{12} V_y = 0, \quad (4.15)$$

$$D_{21} V_x + D_{22} V_y = 0. \quad (4.16)$$

Debido a que el resto de condiciones son análogas, solo se deducirán las condiciones de contorno para el borde x , donde la normal es $\hat{\mathbf{n}} = -\mathbf{e}_1$. Para este contorno, empleando el operador central para la primera derivada (ver Tabla 4.1) en (4.15) da lugar a la siguiente ecuación en diferencias

$$\frac{D_{11}}{2h_x} (V_{i+1,j} - V_{i-1,j}) + \frac{D_{12}}{2h_y} (V_{i,j+1} - V_{i,j-1}) = 0, \quad (4.17)$$

de donde podemos despejar $V_{i-1,j}$. De esta manera, los operadores para las derivadas:

primera, segunda y cruzada para una normal positiva según x vienen dadas por:

$$\delta_x V_{i,j} = \frac{1}{2h_y} \left(\frac{D_{12}}{D_{11}} \right)_{i,j} (V_{i,j-1} - V_{i,j+1}), \quad (4.18)$$

$$\delta_x^2 V_{i,j} = \frac{2}{h_x^2} (V_{i+1,j} - V_{i,j}) + \frac{1}{h_x h_y} \left(\frac{D_{12}}{D_{11}} \right)_{i,j} (V_{i,j+1} - V_{i,j-1}), \quad (4.19)$$

$$\delta_{xy} V_{i,j} = \frac{1}{4h_x^2} \left[\left(\frac{D_{12}}{D_{11}} \right)_{i,j-1} (V_{i,j} - V_{i,j-2}) + \left(\frac{D_{12}}{D_{11}} \right)_{i,j+1} (V_{i,j} - V_{i,j+2}) \right], \quad (4.20)$$

Sin embargo, la aproximación para la derivada mixta en (4.20) no es válida en los vértices, donde se requiere un tratamiento especial. Para las condiciones de contorno en las esquinas, se empleará la siguiente aproximación [17]:

$$\begin{aligned} [\delta_x^+ \delta_y^+ + \delta_x^- \delta_y^-] V_{i,j} = & \frac{V_{i+1,j+1} - V_{i+1,j} - V_{i,j+1}}{2h_x h_y} \\ & + \frac{V_{i-1,j-1} - V_{i-1,j} - V_{i,j-1} + 2V_{i,j}}{2h_x h_y}, \end{aligned} \quad (4.21)$$

$$\begin{aligned} [\delta_x^+ \delta_y^- + \delta_x^- \delta_y^+] V_{i,j} = & \frac{V_{i+1,j} - V_{i+1,j-1} - V_{i,j+1}}{2h_x h_y} \\ & + \frac{V_{i,j-1} - V_{i-1,j+1} + V_{i-1,j} - 2V_{i,j}}{2h_x h_y}. \end{aligned} \quad (4.22)$$

Estas moléculas están esquematizadas en la figura 4.1. Sin embargo, debido a la anisotropía del tejido, además de utilizar las ecuaciones (4.21) y (4.22) deben de emplearse las condiciones de contorno (4.15) y (4.16).

Después de algunos pasos de álgebra, las siguientes expresiones para las derivadas

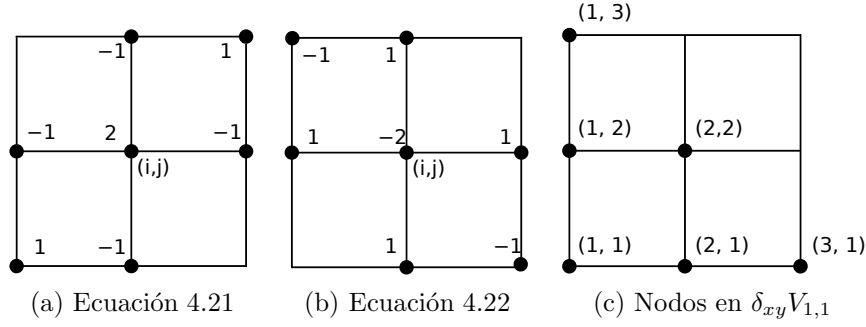


Figura 4.1: Molécula para las derivadas cruzadas en los vértices y Nodos que intervienen en la derivada cruzada del nodo (1,1)

mixtas en los cuatros vértices del cuadrado quedan:

$$\begin{aligned} \delta_{xy} V_{1,1} = & \frac{V_{1,2} - V_{2,2} + V_{2,1}}{h_x h_y} \\ & - \left(\frac{D_{12}}{D_{11}} \right)_{1,2} \frac{V_{1,3}}{2h_y^2} - \left(\frac{D_{21}}{D_{22}} \right)_{2,1} \frac{V_{3,1}}{2h_x^2} \\ & + \left[\frac{1}{2h_x^2} \left(\frac{D_{21}}{D_{22}} \right)_{2,1} - \frac{1}{h_x h_y} + \frac{1}{2h_y^2} \left(\frac{D_{12}}{D_{11}} \right)_{1,2} \right] V_{1,1}, \end{aligned} \quad (4.23)$$

$$\begin{aligned} \delta_{xy} V_{n,1} = & \frac{-V_{n,2} - V_{n-1,2} - V_{n-1,1}}{h_x h_y} \\ & + \left(\frac{D_{12}}{D_{11}} \right)_{n,2} \frac{V_{n,3}}{2h_y^2} + \left(\frac{D_{21}}{D_{22}} \right)_{n-1,1} \frac{V_{n-2,1}}{2h_x^2} \\ & + \left[\frac{1}{2h_x^2} \left(\frac{D_{21}}{D_{22}} \right)_{n-1,1} + \frac{1}{h_x h_y} + \frac{1}{2h_y^2} \left(\frac{D_{12}}{D_{11}} \right)_{n,2} \right] V_{n,1}, \end{aligned} \quad (4.24)$$

$$\begin{aligned} \delta_{xy} V_{n,n} = & \frac{V_{n,n-1} - V_{n-1,n-1} + V_{n-1,n}}{h_x h_y} \\ & + \left(\frac{D_{12}}{D_{11}} \right)_{n,n-1} \frac{V_{n,n-2}}{2h_y^2} + \left(\frac{D_{21}}{D_{22}} \right)_{n-1,n} \frac{V_{n-2,n}}{2h_x^2} \\ & - \left[\frac{1}{2h_x^2} \left(\frac{D_{21}}{D_{22}} \right)_{n-1,n} - \frac{1}{h_x h_y} + \frac{1}{2h_y^2} \left(\frac{D_{12}}{D_{11}} \right)_{n,n-1} \right] V_{n,n}, \end{aligned} \quad (4.25)$$

$$\begin{aligned} \delta_{xy} V_{1,n} = & \frac{-V_{2,n} - V_{2,n-1} - V_{1,n-1}}{h_x h_y} \\ & - \left(\frac{D_{12}}{D_{11}} \right)_{2,n} \frac{V_{3,n}}{2h_y^2} - \left(\frac{D_{21}}{D_{22}} \right)_{1,n-1} \frac{V_{1,n-2}}{2h_x^2} \\ & + \left[\frac{1}{2h_x^2} \left(\frac{D_{21}}{D_{22}} \right)_{1,n-2} + \frac{1}{h_x h_y} + \frac{1}{2h_y^2} \left(\frac{D_{12}}{D_{11}} \right)_{2,n} \right] V_{1,n}. \end{aligned} \quad (4.26)$$

Como se puede observar en estas ecuaciones, la molécula se reduce a cinco puntos. La Figura 4.1c muestra los nodos involucrados en la molécula para el vértice (1,1).

Ahora solo nos queda por especificar la condición de contorno de Dirichlet para los sistemas tridiagonales (4.14). Al igual que el caso anterior, solo se especificará la condición de contorno para la dirección x , ya que los demás casos son idénticos. Como se ha discutido en secciones anteriores, para que la aproximación sea de cuarto orden, la aproximación mínima que se requiere en la derivada segunda es de segundo orden. De esta manera, se plantea una aproximación explícita de segundo orden en el contorno con cuatro puntos. Estas aproximaciones, para un contorno con normal positiva y negativa en sentido x , son:

$$\delta_{xx}^+ V_{i,j} = \frac{2V_{i,j} - 5V_{i+1,j} + 4V_{i+2,j} - V_{i+3,j}}{h_x^2}, \quad (4.27)$$

$$\delta_{xx}^- V_{i,j} = \frac{-V_{i-3,j} + 4V_{i-2,j} - 5V_{i-1,j} + 2V_{i,j}}{h_x^2}, \quad (4.28)$$

respectivamente. Para las restantes condiciones de contorno las expresiones resultantes son análogas.

4.4. Sistema de ecuaciones a resolver

En las secciones previas se han establecido los diferentes elementos que componen el esquema de integración. En esta sección se describe el algoritmo de integración resultante.

Particularizando la expresión para las derivadas segundas (4.14) para las coordenadas espaciales (x, y, z) , junto a (4.9) resulta en:

$$\begin{aligned} C_m(V_t)_{i,j,k} = & (A\delta_x^2 + B\delta_y^2 + C\delta_z^2 + D\delta_{xy} \\ & + E\delta_{xz} + F\delta_{yz} + P\delta_x + Q\delta_y + R\delta_z) V_{i,j,k} \\ & - \frac{h_x^2}{12} (A\delta_x^2 + 2D\delta_{xy} + 2E\delta_{xz} + 2P\delta_x) (V_{xx})_{i,j,k} \\ & - \frac{h_y^2}{12} (B\delta_y^2 + 2D\delta_{xy} + 2F\delta_{yz} + 2Q\delta_y) (V_{yy})_{i,j,k} \\ & - \frac{h_z^2}{12} (C\delta_z^2 + 2E\delta_{xz} + 2F\delta_{yz} + 2R\delta_z) (V_{zz})_{i,j,k} \\ & - I_{ion}(V_{i,j,k}, t), \end{aligned} \quad (4.29)$$

$$(V_{xx})_{i-1,j,k} + 10 (V_{xx})_{i,j,k} + (V_{xx})_{i+1,j,k} = 12 \delta_x^2 V_{i,j,k}, \quad (4.30)$$

$$(V_{yy})_{i,j-1,k} + 10 (V_{yy})_{i,j,k} + (V_{yy})_{i,j+1,k} = 12 \delta_y^2 V_{i,j,k}, \quad (4.31)$$

$$(V_{zz})_{i,j,k-1} + 10 (V_{zz})_{i,j,k} + (V_{zz})_{i,j,k+1} = 12 \delta_z^2 V_{i,j,k}. \quad (4.32)$$

Como se puede apreciar en las ecuaciones (4.29) a (4.32) el número de incógnitas en cada nodo es de cuatro y el tamaño del sistema a resolver se multiplica por cuatro con respecto a uno de segundo de orden. Sin embargo, el tamaño del sistema a resolver va a depender del algoritmo de integración temporal, tal y como se explica a continuación.

Debido a las características del término reactivo, el paso temporal exigido por el sistema de EDOs que lo define es muy pequeño. Este paso de tiempo es, por lo general, menor al límite de estabilidad de la ecuación parabólica (al menos que se emplee una malla muy fina). Por esta razón, bajo estas condiciones, es posible adoptar un esquema de integración temporal semi-implícito para resolver (4.29)-(4.32). Es decir, se trata explícitamente el término reactivo y los términos que involucran derivadas segundas de la ecuación (4.29), así como los sistemas tridiagonales (4.30)-(4.32), mientras que V se resuelve de manera implícita en (4.29). De esta manera, el sistema resultante queda:

$$[C_m - \Delta t (A\delta_x^2 + B\delta_y^2 + C\delta_z^2 + D\delta_{xy} + E\delta_{xz} + F\delta_{yz} + P\delta_x + Q\delta_y + R\delta_z)] V_{i,j,k}^{k+1} = Rhs^k, \quad (4.33)$$

donde

$$\begin{aligned} Rhs^k = & V_{i,j,k}^k - \Delta t \left[\frac{h_x^2}{12} (A\delta_x^2 + 2D\delta_{xy} + 2E\delta_{xz} + 2P\delta_x) (V_{xx})_{i,j,k}^k + \right. \\ & - \frac{h_y^2}{12} (B\delta_y^2 + 2D\delta_{xy} + 2F\delta_{yz} + 2Q\delta_y) (V_{yy})_{i,j,k}^k + \\ & \left. - \frac{h_z^2}{12} (C\delta_z^2 + 2E\delta_{xz} + 2F\delta_{yz} + 2R\delta_z) (V_{zz})_{i,j,k}^k - I_{ion}(V_{i,j,k}, t) \right] \end{aligned} \quad (4.34)$$

y tres sistemas de ecuaciones tridiagonales,

$$(V_{xx})_{i-1,j,k}^k + 10 (V_{xx})_{i,j,k}^k + (V_{xx})_{i+1,j,k}^k = 12 \delta_x^2 V_{i,j,k}^k, \quad (4.35)$$

$$(V_{yy})_{i,j-1,k}^k + 10 (V_{yy})_{i,j,k}^k + (V_{yy})_{i,j+1,k}^k = 12 \delta_y^2 V_{i,j,k}^k, \quad (4.36)$$

$$(V_{zz})_{i,j,k-1}^k + 10 (V_{zz})_{i,j,k}^k + (V_{zz})_{i,j,k+1}^k = 12 \delta_z^2 V_{i,j,k}^k. \quad (4.37)$$

resueltos simultaneamente para el tiempo k .

Un aspecto importante a ser considerado cuando se resuelven problemas de electrofisiología con modelos celulares complejos, es decir, modelo de Luo-Rudy, es una eficiente evaluación del término reactivo, I_{ion} , ya que éste conlleva un considerable coste computacional. En éste y otros algoritmos planteados en este trabajo, se emplea una integración temporal con paso adaptativo para el I_{ion} en cada nodo (i, j, k) de acuerdo a el procedimiento mostrado en la Figura 4.2

```

procedure evaluateIion( $t, V, V_t, N_{inc}^{cel}, I_{ion}$ )
{
  for  $i = 1, \dots, L_x/h_x + 1$ 
  for  $j = 1, \dots, L_y/h_y + 1$ 
    if  $|(V_t)_{ij}| > \eta$  and  $t > t_{stim}$  y  $(N_{inc}^{cel})_{ij} == 5$  then
      Actualizar  $I_{ion}$  de acuerdo al modelo celular empleado
       $(N_{inc}^{cel})_{ij} := 0$ 
    else
       $(N_{inc}^{cel})_{ij} := (N_{inc}^{cel})_{ij} + 1$ 
    end if
  end for
end for
}

```

Figura 4.2: Procedimiento para evaluar la corriente iónica, I_{ion} , con un paso de tiempo adaptativo.

En la Figure 4.2, η es un parámetro particular a cada modelo celular empleado. Para el modelo de Luo-Rudy fase II, se ha empleado $\eta = 5$. Con el procedimiento de actualización del I_{ion} así definido, el algoritmo de alto orden para el modelo monodominio viene dado en la Figura 4.3.

4.5. Experimentos numéricos

En esta sección se demuestra la efectividad del método. Primero se considera un caso unidimensional en el que se demuestra el orden de convergencia del esquema, seguido de dos ejemplos bidimensionales sobre un tejido cardiaco anisótropo.

Inicialización: $t := 0$, $V = V^{(0)}$, $V_t^{(0)} = 0$, $N_{inc}^{cel} = 0$.
Entrada: t_{max} , Δt , L_x , L_y , h_x , h_y , \mathbf{D} , I_{stim}
while $t \leq t_{max}$
 evaluatelion($t, V, V_t, N_{inc}^{cel}, I_{ion}$)
 Resuelva los sistemas tridiagonales (4.35-4.37)
 Calcule RHS dado por (4.34)
 Resuelva (4.33)
 Actualice $V^{(t)}$, y $V_t^{(t)}$
 $t := t + \Delta t$
end while

Figura 4.3: Algoritmo de alto orden con aproximación de Padé para el modelo monodominio.

En el primero de los ejemplos bidimensionales se compara el método propuesto con un esquema de diferencias finitas de segundo orden, atendiendo a la manera como aproxima la anisotropía, la exactitud de cada esquema y eficiencia computacional. El segundo caso bidimensional corresponde a un tejido cardiaco anisótropo con isquemia regional aguda en donde se prueba el método en un problema heterogéneo y anisótropo. Todas las simulaciones se llevaron a cabo en un AMD 4x opteron a 2Gz con 16M RAM en un solo procesador.

4.5.1. Ejemplo unidimensional

Considere el siguiente problema de reacción difusión en una dimensión:

$$\begin{aligned}
C_m V_t &= D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - I_{ion}(V, t), & 0 < x < L, t > 0 \\
V(x, 0) &= f(x), & 0 < x < L, t = 0 \\
\frac{\partial V(x, t)}{\partial x} &= 0. & x = 0, x = L, t \geq 0
\end{aligned} \tag{4.38}$$

Discretizando el sistema de acuerdo al procedimiento descrito se tiene:

$$\begin{aligned} [C_m - \Delta t A \delta_x^2] V_i^{k+1} &= Rhs^k, \\ (V_{xx})_{i-1}^k + 10 (V_{xx})_i^k + (V_{xx})_{i+1}^k &= 12 \delta_x^2 V_i^k, \end{aligned} \quad (4.39)$$

donde:

$$Rhs^k = V_i^k - \Delta t \left[\frac{h_x^2}{12} A \delta_x^2 (V_{xx})_i^k - I_{ion}(V_i^k, t) \right] \quad (4.40)$$

Para comprobar el orden del esquema, considere un problema de valor inicial con el término reactivo nulo (problema homogéneo) y la siguiente solución exacta, $V = 10 e^{-\pi^2 t} \cos(\pi x)$. La derivada segunda se aproxima de manera explícita en el contorno con un esquema de segundo orden [17, 59], con lo cual se tiene una condición de Dirichlet para los sistemas tridiagonales, mientras que para el potencial se ha impuesto una condición de Neumann en el contorno. Con dichas condiciones el esquema propuesto reporta un orden cuarto, tal y como se puede apreciar en la Tabla 4.2.

h	Δt	Segundo Orden		Δt	Cuarto Orden	
		error	$\frac{error_h}{error_{(h/2)}}$		error	$\frac{error_h}{error_{(h/2)}}$
0,05	0,16	1,82062		0,16	1,81267	
0,025	0,04	0,58225	3,12	0,01	0,15658	11,5
0,0125	0,01	0,15686	3,71	0,000625	0,01005	15,5
0,00625	0,0025	0,03999	3,92	0,000039	0,00062	16,0

Tabla 4.2: Orden de convergencia para un esquema de segundo y cuarto orden con condiciones de contorno de Neumann. Para el método de 4º orden se explicitó la derivada segunda en el contorno (condición de Dirichlet).

4.5.2. Ejemplos bidimensionales

Tejido cardíaco anisótropo homogéneo.

Este ejemplo consiste en un tejido rectangular de $5,5 \times 5,5$ cm² con un tamaño de malla de $h = 0,02$ cm. El tensor de conductividad en las direcciones principales del material, \mathbf{D}_M , viene dado por

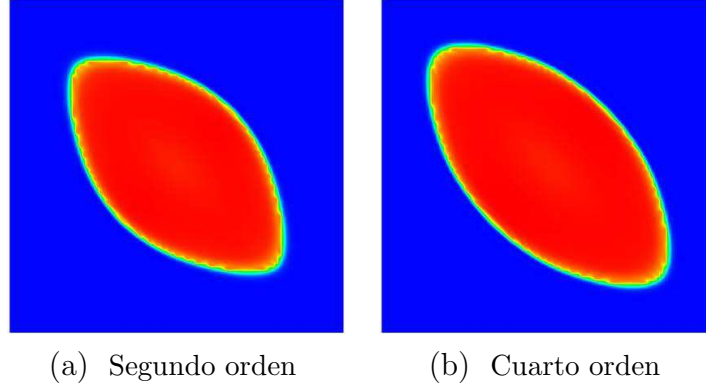


Figura 4.4: Comparación de la aproximación de un esquema de 2° y 4° orden, para una malla de $h = 0,02$ cm.

$$\mathbf{D}_M = \begin{pmatrix} 6,03 \cdot 10^{-4} & 0 \\ 0 & 1,1 \cdot 10^{-3} \end{pmatrix},$$

mientras que el modelo celular usado es el de Luo-Rudy fase II [79, 77, 78]. La integración temporal se ha realizado con un paso temporal $\Delta t = 0,02$ mseg. La velocidad longitudinal y transversal para este modelo es de 42,5 cm/seg y 12,5 cm/seg respectivamente.

Para demostrar la efectividad del esquema en el manejo de la anisotropía, se resolvió un problema con las fibras orientadas a 45°. Para esta orientación, el tensor de difusión es

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} 8,47 \cdot 10^{-3} & 2,53 \cdot 10^{-3} \\ 2,53 \cdot 10^{-3} & 8,47 \cdot 10^{-3} \end{pmatrix}.$$

La Figura 4.4a muestra el patrón de despolarización obtenido con un esquema de segundo y cuarto orden cuando el tejido es estimulado en el punto central. La figura muestra como el esquema de alto orden reproduce un frente de depolarización más suave, así como evidencia un pequeño retraso en la solución obtenida con el método de segundo orden. Este retraso es debido a la pérdida de exactitud del método de segundo orden el cual, requiere una malla más fina a fin de obtener la misma velocidad de propagación para el tenor de difusión dado anteriormente. Este aspecto es más evidente en la Figura 4.5 donde se muestra un frente plano propagándose en un tejido ortótropo ($\mathbf{D} = \mathbf{D}_M$). Note el claro retraso de la solución obtenida con

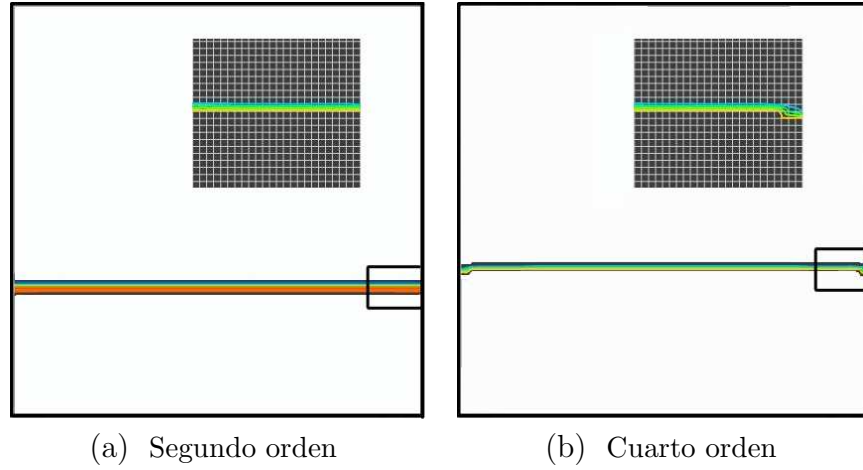


Figura 4.5: Frente plano en tejido ortótropo para una malla de $h = 0,02$ cm. Efecto del orden de aproximación en el contorno

el esquema de segundo orden con respecto al de cuarto orden. La figura también muestra el efecto de la aproximación en las condiciones de contorno (ver inserto en Figura 4.5). El inserto muestra, como la solución obtenida con el esquema de cuarto orden se degrada a media que nos acercamos al contorno debido a que aquí se ha empleado una aproximación de segundo orden. Note sin embargo, que el efecto de borde solo se propaga en tres celdas, atenuándose rápidamente hacia el interior del dominio. Los experimentos numéricos realizados han demostrado un impacto menor de esta aproximación sobre el orden de convergencia global del esquema.

El efecto del orden de aproximación puede caracterizarse de una manera más cuantitativa observando el valor del coeficiente de difusión en la dirección longitudinal y transversal para diferentes tamaños de malla. La Tabla 4.3 y la Figura 4.6 muestran el valor de los coeficiente de difusión en ambos esquemas para diferentes tamaño de malla. Como se puede observar, el esquema de segundo orden requiere siempre un coeficiente de difusión mayor que el esquema de cuarto orden para alcanzar la misma velocidad de propagación para el mismo tamaño de malla, excepto para tamaños de malla lo suficientemente pequeños donde ambos esquemas convergen al mismo valor del coeficiente. La figura también muestra como el caso más restrictivo corresponde siempre a la dirección transversal para el cual la velocidad de propa-

T. Malla	Orden	D_L [mS]	D_T [mS]
$h = 0.04$ cm	2	$1.015 \cdot 10^{-3}$	$2.520 \cdot 10^{-4}$
	4	$8.523 \cdot 10^{-4}$	$2.012 \cdot 10^{-4}$
$h = 0.03$ cm	2	$8.450 \cdot 10^{-4}$	$1.900 \cdot 10^{-4}$
	4	$7.165 \cdot 10^{-4}$	$1.548 \cdot 10^{-4}$
$h = 0.02$ cm	2	$6.903 \cdot 10^{-4}$	$1.326 \cdot 10^{-4}$
	4	$6.025 \cdot 10^{-4}$	$1.100 \cdot 10^{-4}$
$h = 0.01$ cm	2	$5.780 \cdot 10^{-4}$	$7.863 \cdot 10^{-5}$
	4	$5.390 \cdot 10^{-4}$	$6.680 \cdot 10^{-5}$

Tabla 4.3: Coeficiente de difusión en sentido longitudinal y transversal respetando un velocidad longitudinal y transversal de 42,5 cm/seg y 12,5 cm/seg respectivamente.

gación es menor. De esta manera, si se define la equivalencia de mallas en base al coeficiente de difusión necesario para obtener la misma velocidad de propagación, una malla de $h = 0,01$ cm resuelta con un esquema de segundo orden se corresponde con una malla de $h = 0,016$ cm resuelta con un método de cuarto orden.

En lo referente a la eficiencia numérica del método, el hecho de tener que resolver dos sistemas tridiagonales adicionales se traduce en un incremento en el tiempo de CPU de un 60 % para el esquema de alto orden con respecto al de segundo orden para el mismo tamaño de malla. Sin embargo, tomando en cuenta que un esquema de cuarto orden requiere tamaños de malla cerca de un 45 % más pequeñas (en lo referente al número de nodos en la malla) que un esquema de segundo orden para lograr la misma precisión en el resultado, da como resultado una reducción en tiempo de cálculo de cerca de un 15 % (Compare el tiempo de cálculo para $h = 0,03$ para el método de cuarto orden con $h = 0,02$ para el método de segundo orden). Hay que destacar, sin embargo, que la reducción en el tiempo de cálculo será más importante para el caso de problemas tridimensionales donde se esperan reducciones de hasta un 60 %. Adicionalmente, también hay que mencionar que, el hecho de trabajar con un número menor de nodos implica un ahorro significativo en memoria cuando se emplea un método de alto orden. Este hecho se hace más apreciable cuando se trabaja con modelos celulares complejos que involucran un número importante de variables de estado (ODEs) que han de almacenarse en cada nodo de la malla para

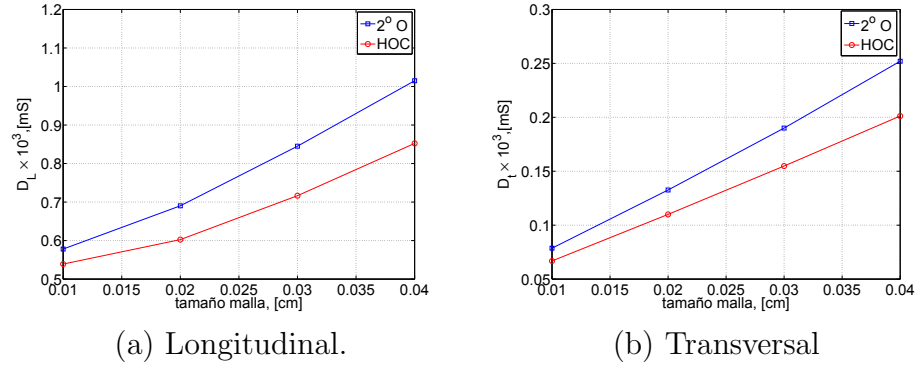
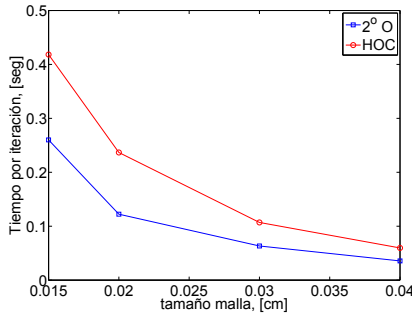


Figura 4.6: Coeficiente de difusión en sentido longitudinal y transversal respetando un velocidad longitudinal y transversal de 42,5 cm/seg y 12,5 cm/seg respectivamente, para un esquema de 2° y 4° orden.

cada instante de tiempo.



h [cm]	Nodos	Tiempos [seg]	
		2° O.	4° O.
0,015	136161 (369 ²)	0,26000	0,41833
0,020	76729 (277 ²)	0,12233	0,23667
0,030	34225 (185 ²)	0,06333	0,10700
0,040	19321 (139 ²)	0,03567	0,05967

Figura 4.7: Tiempos por iteración de un esquema en diferencias finitas de 2° y 4° orden, para diferentes tamaños de malla.

Isquemia aguda regional con fibras a 80 grados.

Al igual que el caso anterior, el dominio computacional es un tejido cardíaco cuadrado de $5,5 \times 5,5$ cm² pero con fibras a 80° y sujeto a una isquemia aguda regional, tal y como se muestra en la Figura 4.8. La isquemia regional aguda produce

heterogeneidades electrofisiológicas en el tejido que afectan el término reactivo. Sin embargo, estos trastornos en el tejido no afectan al tensor de difusión. Tal y como sucedió en el ejemplo anterior, las corrientes iónicas I_{ion} en el modelo monodominio corresponden al modelo de Luo-Rudy fase II, mientras que el modelo de isquemia corresponde al propuesto en el trabajo de Ferrero et al. [36]. Los cálculos se han llevado a cabo en una malla de $h = 0,015$ cm con un total de 369×369 nodos. El paso temporal ha sido fijado en $\Delta t = 0,02$ mseg. El coeficiente de difusión a lo largo de las fibras ha sido fijado en $8,84 \cdot 10^{-4}$ mS lo cual da lugar a una velocidad de 42,5 cm/seg. En la dirección transversal el coeficiente difusivo ha sido fijado en $5,71 \cdot 10^{-4}$ mS con el cual se obtiene una velocidad de conducción de 12,5 cm/seg.

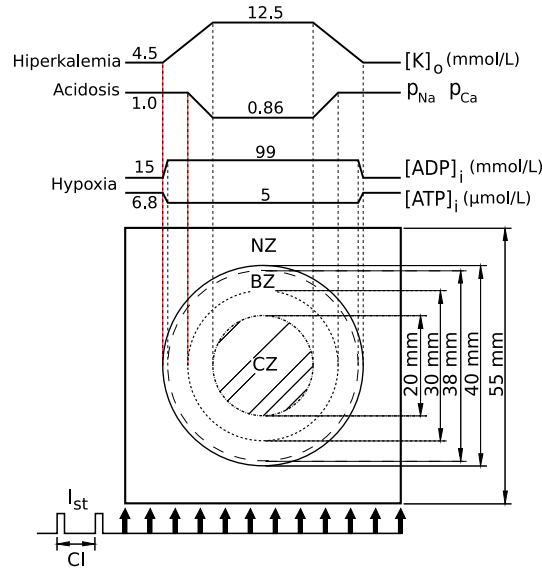


Figura 4.8: Esquema de las tres zonas en isquemia regional aguda, zona central (CZ), zona de borde (BZ) y zona normal (NZ) y la variación de los parámetros isquémicos en dichas zonas.

El protocolo de estímulo consistió en un período de estabilización de 75 mseg tras el cual se aplicaron dos pulsos de 2 mseg de duración y 350 mA de amplitud en la base del cuadrado con un intervalo de acoplamiento de 190 mseg (ver la Figura 4.8). El período de estabilización es necesario para que las compuertas del modelo tomen

los valores adecuados en la zona normal e isquémica. El primer estímulo condiciona el tejido y el segundo estímulo, el extra-estímulo, da lugar a la actividad reentrante. La Figura 4.8 muestra un esquema con el tejido simulado con el detalle de la zona isquémica y el valor de los parámetros más relevantes del modelo iónico afectados por la isquemia. Una descripción más detallada del modelo isquémico empleado puede encontrarse en [36].

La Figura 4.9 muestra una secuencia de fotogramas del proceso de reentrada que ocurre en el tejido. El ejemplo demuestra la capacidad del esquema propuesto para tratar un tejido heterogéneo y anisótropo. Para lograr el mismo resultado con un esquema de segundo orden es necesario emplear una malla con $h = 0,01$ cm dando lugar a 551×551 nodos, o lo que es equivalente a 2,23 veces más grados de libertad que para el esquema de cuarto orden. Con este incremento en los grados de libertad y un modelo celular complejo como el de Luo Rudy, con más de 34 variables de estado, la memoria requerida por el esquema de 2° orden es 1,92 veces mayor que la requerida por el esquema de 4° orden (ver Tabla 4.4).

	2° Orden	4° Orden
Sist. de ecuaciones	$9(551^2)$	$9(369^2)$
Modelo Cel. de L-Rudy	$34(551^2)$	$34(369^2)$
Sist. Tridiagonales	$0(551^2)$	$6(369^2)$
Cociente	$\frac{(9+34)(551^2)}{(9+34+6)(369^2)} = 1,92$	

Tabla 4.4: Relación de grados de libertad entre mallas de diferente orden.

4.6. Conclusiones

Se ha desarrollado un esquema compacto de cuarto orden en diferencias finitas para ecuaciones parabólicas. El esquema toma en cuenta la anisotropía del tejido e incorpora un algoritmo de paso temporal adaptativo. El orden de aproximación ha sido demostrado numéricamente en problemas con solución analítica y su eficacia ha sido demostrada en la solución de un problema de reacción-difusión no lineal. Para

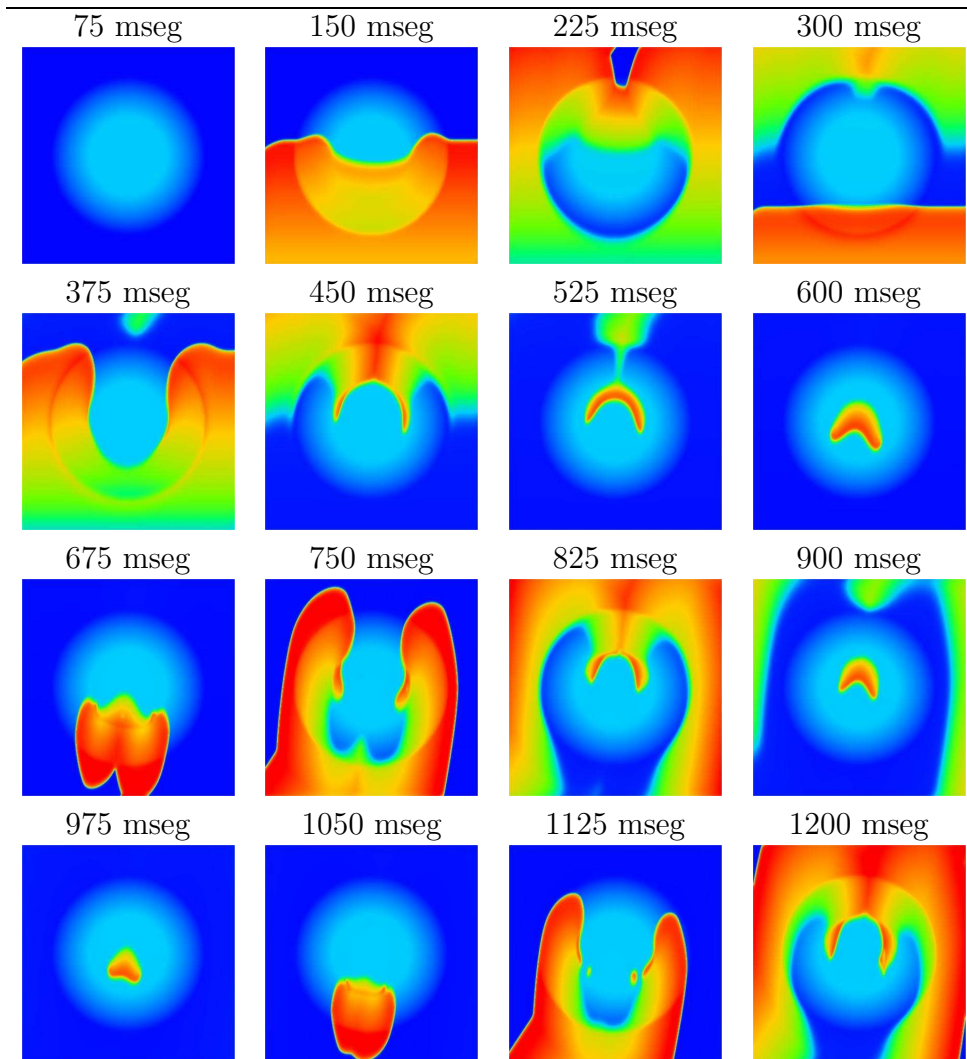


Figura 4.9: Potencial de acción a diferentes tiempos en un tejido bidimensional con un ángulo de la fibra de 80° con respecto a la horizontal

este último caso se ha considerado un problema de despolarización cardíaca de un tejido anisótropo isquémico. El término reactivo asociado a las corrientes iónicas ha sido definido por el modelo de Luo-Rudy II que involucra más de 30 variables de estado y más de 20 ecuaciones diferenciales ordinarias a ser resueltas en cada punto del dominio para cada tiempo t .

De acuerdo a los experimentos numéricos realizados con el problema de reacción difusión no lineal, el esquema de cuarto orden permite emplear mallas un 45 % más pequeñas (de acuerdo al número de nodos que la definen) que los esquemas de segundo orden en problemas planos (en el caso tridimensional este porcentaje puede llegar a ser incluso mayor). Sin embargo, la complejidad añadida en el esquema compacto de tener que resolver dos sistemas tridiagonales (tres en 3D) da lugar tan solo a una reducción de un 15 % en el tiempo total de cálculo. Cabe destacar que para problemas en 3D, las reducciones en el tiempo de cálculo se reduzcan en cerca a un 60 %. También hay que mencionar que el hecho de emplear un método de paso de tiempo adaptativo para integrar las EDOs, favorece al método de segundo orden que de lo contrario se vería más penalizado al tener un mayor número de nodos en el modelo. La diferencia más significativa entre el esquema de segundo orden y el de cuarto orden se encontró, sin embargo, en los recursos de uso de memoria requeridos por ambos métodos. Para el caso particular considerado en este estudio, el esquema de cuarto orden requiere un 50 % menos memoria que el esquema clásico de segundo orden (ver Tabla 4.4).

Adicionalmente a los aspectos antes mencionados, cuando este método se compara con otras técnicas similares como el método del elemento finito, según Spatz [106], para lograr la misma aproximación que un esquema de cuarto orden con elementos finitos, en un caso bidimensional se necesitarían funciones bi-cúbicas. Esto implica una matriz de rigidez con un ancho de banda de 49, comparados con los solo 9 del esquema HOC con un plus de dos sistemas tridiagonales. Por otro lado, el número de condición de la matriz de rigidez obtenida con el esquema HOC es cercano a uno, lo cual evita el uso de preconditionadores cuando se emplean métodos iterativos para resolver el sistema de ecuaciones, así como un menor número de iteraciones a la hora de resolver el sistema de ecuaciones. En general, los resultados señalan a los esquemas compactos de diferencias finitas como alternativas válidas para la resolución de problemas de reacción difusión anisótropos no lineales. Como principal desventaja encontramos la dificultad de manejar las condiciones de contorno cuando se tienen geometrías complejas como sucede en el caso de un corazón humano.

CAPÍTULO 5

Elementos finitos inmersos

En el capítulo anterior se ha introducido un algoritmo en diferencias finitas de alto orden para la solución del problema de electrofisiología cardiaca capaz de manejar la anisotropía y heterogeneidad del tejido. En este capítulo introducimos un nuevo algoritmo basado en elementos finitos. Tal y como se discutió en capítulos anteriores, la mayor parte de los inconvenientes al resolver este problema de reacción-difusión viene de la fina discretización espacio-temporal requerida. La idea detrás del método introducido en este capítulo es la de emplear mallas pseudo-adaptables en tiempo y espacio. Para ello se han desarrollado elementos finitos inmersos que permiten definir mallas jerárquicas estáticamente reducibles logrando así mantener el coste computacional de invertir el sistema de ecuaciones en un mínimo, incrementando la resolución espacial con la que se resuelve el problema.

5.1. Mallas jerárquicas y macroelementos.

La metodología propuesta de mallas adaptativas en espacio está basada en el concepto de mallas jerárquicas. La Figura 5.1 demuestra este concepto. El elemento rectangular exterior representa la malla de más alto nivel, la cual se ha refinado en dos niveles diferentes (Figura 5.1a y Figura 5.1c), y que han sido, a su vez,

enriquecidos con la adición de más nodos interiores a los diferentes subelementos, asociados a funciones burbujas subelementales [57] (Figura 5.1b y Figura 5.1d).

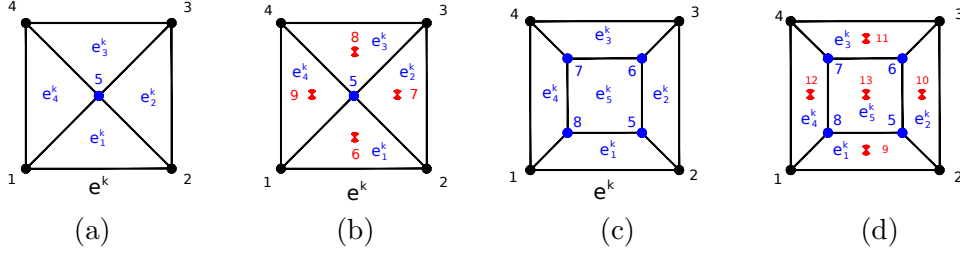


Figura 5.1: Macroelementos cuadriláteros

Las características más significativas de esta clase de mallas jerárquicas es el hecho de que los nodos internos no modifican el número de nodos en el contorno de la malla del nivel inmediatamente superior, permitiendo así una condensación estática de los nodos internos. Esto trae como consecuencia que el tamaño del sistema de ecuaciones a resolver en cada iteración es siempre el correspondiente a la malla de más alto nivel y con un menor número de grados de libertad, DOF. Adicionalmente, el proceso de condensación estática también preconditiona la matriz de rigidez. Por otro lado, la localización de los nodos internos puede ser tal que, se toma ventaja de la dirección de anisotropía local, pudiendo así alargar el subelemento en la dirección de la fibra, aplicando una técnica similar al “stretching”.

La estrategia adoptada para generar las mallas pseudo-adaptables se puede resumir en los siguiente pasos:

1. Se construye una malla lo suficientemente fina sobre todo el dominio, de manera de obtener el tamaño del elemento deseado. Llamaremos a este elemento *macroelemento* (ME).
2. Dentro de cada ME se hace una malla más fina, pero de manera tal que no modifique la cantidad de nodos en el contorno de dicho elemento (solo se generan nodos internos al elemento). En la implementación se han considerado elemento lineales, elementos con burbuja, o una mezcla de ambos.
3. Dentro de cada ME se puede explotar el conocimiento de la dirección de fibra y hacer un *alargamiento* de los elementos en la dirección de la fibra.

h [cm]	Elementos	Nodos, DOF	Refinamiento		
			Elementos	DOF-L	DOF-B
0,05	1288846	1433953	9021922	11744721	20766643
0,04	2528063	2754864	17696441	22979368	40675809
0,03	5960505	6362839	41723535	54046879	95770414

Tabla 5.1: Número de nodos y elementos de una malla de *voxels* de un corazón de diferentes tamaños, h . Con un solo nivel de refinamiento usando elementos hexaédricos lineales y con burbuja. (DOF: grados de libertad, DOF-L: DOF macroelemento con hexaedros lineales, DOF-B: DOF macroelemento con hexaedros con burbuja)

Lo que se gana al usar condensación estática es reducir drásticamente el tamaño del sistema de ecuaciones a resolver. Además, al usar computación paralela se reduce la comunicación entre procesos. Por ejemplo, para una malla de un corazón [54] con un tamaño de voxel de $h = 0,04$ cm, usando hexaedros embebidos dentro de ME hexaédricos con y sin burbuja, independiente del número de grados de libertad reales definidos en el problema, en cada iteración se resuelve siempre un sistema de 2754864 incógnitas (ver Tabla 5.1). Como se puede observar, el sistema de ecuaciones se reduce en un 834 % si se usan elementos hexaédricos lineales y en un 1608 % si usamos elementos hexaédricos con burbuja. Esto implica que suponiendo que el *solver* escala linealmente, la reducción en el tiempo de cálculo para resolver el sistema es en el primer caso de aproximadamente 8 veces y en el segundo caso de 16 veces. Cabe destacar, que en la resolución numérica del problema de electrofisiología con un modelo complejo (i.e., Luo Rudy II o ten Tusscher), el 80 % del tiempo de cálculo es consumido en la resolución del sistema de ecuaciones.

5.2. Construcción de las mallas jerárquicas

Un paso importante en el trabajo con elementos inmersos es justamente la generación de las mallas jerárquicas, i.e., la generación de los nodos internos. A continuación se describen los aspectos más relevantes de la generación de los elementos inmersos implementados en esta tesis. Para un mayor detalle referentes a los esquemas de adaptatividad de acuerdo a la dimensión del problema, se referencia al lector al Apéndice A de la tesis.

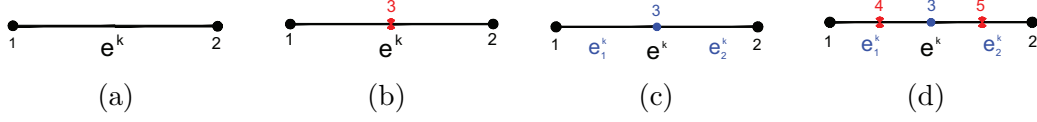


Figura 5.2: Elementos unidimensionales. a) Elemento lineal sin refinamiento. b) Primer nivel de refinamiento, elemento lineal con burbuja cuadrática (nodo de la burbuja localizado en el centroide del elemento). c) Segundo nivel de refinamiento, el macroelemento es dividido en dos elementos lineales (el nodo interior se ubica en el centroide del elemento). d) Tercer nivel de refinamiento, se añade una función burbuja cuadrática a cada subelemento (nodos interiores asociados a la función burbuja localizados en el centroide de cada subelemento).

5.2.1. Caso unidimensional

Para este caso, en el primer nivel de refinamiento, el nodo interior se generó en el centroide del macroelemento, dando lugar a dos elementos lineales. El segundo nivel de refinamiento consistió en la inclusión de un nuevo nodo interno en el centroide de cada subelemento. Para este caso sin embargo, los nodos internos fueron asociados a funciones burbuja cuadráticas dentro de cada subelemento en lugar de dos nuevos elementos lineales. La Figura 5.10 muestra el elemento lineal con los dos niveles de refinamiento anteriormente descritos.

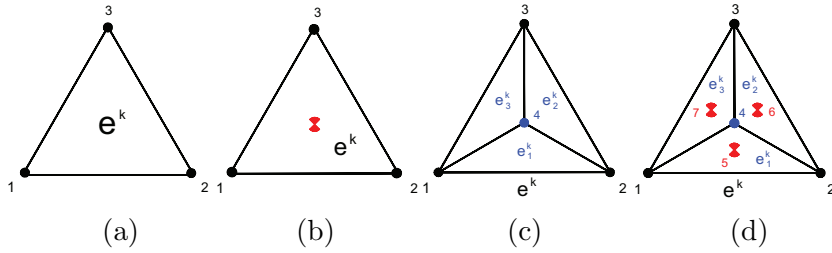


Figura 5.3: Elementos triangulares. a) Elemento triangular lineal sin refinamiento. b) Primer nivel de refinamiento, elemento triangular con burbuja. c) Segundo nivel de refinamiento, el macroelemento es dividido en tres elementos lineales (nodo interior localizado en el centroide del elemento). d) Cuarto nivel de refinamiento, se añade una función de burbuja cuadrática a cada subelemento (nodos interiores asociados a la función burbuja localizados en el centroide de cada subelemento).

5.2.2. Caso bidimensional

En el caso bidimensional se tratan mallas de elementos triangulares y mallas de elementos cuadrangulares.

Para el caso de las mallas triangulares se han implementado tres niveles de refinamiento. El primer nivel de refinamiento consiste en la adición de una función burbuja cuadrática en el elemento cuyo grado de libertad se ubica en el centroide del triángulo. El segundo nivel de refinamiento consiste en generar tres elementos lineales dentro del triángulo empleando el centroide del macroelemento como vértice común. El tercer nivel de refinamiento consiste en la adición de una función burbuja a cada subelemento con los nodos interiores localizados en el centroide de cada subelemento. La Figura 5.3 detalla los cuatro tipos de mallas jerárquicas

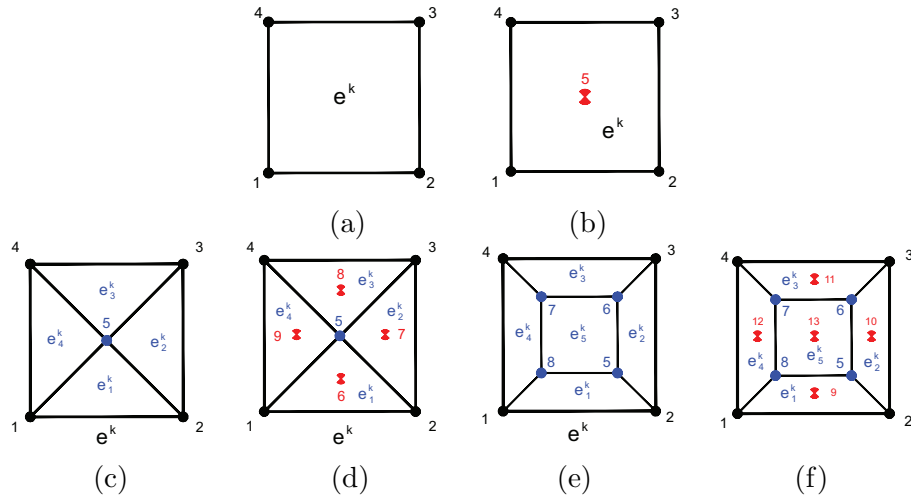


Figura 5.4: Elementos cuadrangulares. a) Elemento cuadrangular bilineal sin refinamiento. b) Primer nivel de refinamiento, elemento con burbuja. c) Segundo nivel de refinamiento, el macroelemento es dividido en cuatro elementos lineales (el nodo interior se ubica en el centroide del elemento). d) Cuarto nivel de refinamiento, se añade una función burbuja cuadrática a cada subelemento (nodos interiores asociados a la función burbuja localizados en el centroide de cada subelemento). e) Refinamiento con elementos bilineales. f) Refinamiento con elementos bilineales enriquecidos con burbujas cuadráticas.

Para los elementos cuadrangulares, el refinamiento es similar al seguido con los elementos triangulares, iniciando con una función burbuja, para luego continuar con

una subdivisión en elementos triangulares y posteriormente en subelementos triangulares con función burbuja (ver Figura 5.4a-d). Adicionalmente a este refinamiento, para los elementos cuadrangulares se incluye una subdivisión en elementos bilineales (cuadrangulares) con y sin burbuja, tal y como se muestra en la Figura 5.4e-f.

Los nodos interiores en el refinamiento con elementos bilineales se hace en el sistema natural del elemento (ξ, η) , donde ξ, η varían entre -1 y 1 . En este sistema, la localización de los nodos interiores en el primer nivel de refinamiento (ver Figura 5.4e) se escoge de tal manera que, la longitud de todas las aristas interiores, l , sea constante (ver Figura 5.5). De esta manera, para el caso bidimensional la longitud de la arista toma el valor $l = \sqrt{2}/(2 + \sqrt{2})$. Las coordenadas de los nodos internos en el sistema cartesiano del modelo se obtiene a través de las funciones de forma del elemento bilineal sin refinamiento (Figura 5.4a). A igual que para los casos anteriores, este refinamiento es ulteriormente enriquecido con una función burbuja cuadrática con el nodo localizado en el centroide de cada uno de los subelementos bilineales (Figura 5.4f).

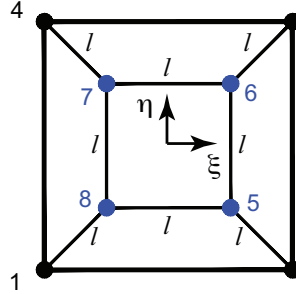


Figura 5.5: Esquema de un elemento cuadrangular con refinamiento de elementos bilineales en el sistema natural del elemento. La localización de los nodos interiores es tal que, longitud de las aristas interiores l es constante.

Cabe mencionar, que a pesar de que en la implementación se ha hecho una distribución simétrica de los nodos interiores, tal y como se mencionó en la sección anterior, estos nodos pueden generarse de acuerdo a la anisotropía del material (nodos más cercanos en la dirección de menor conductividad) para favorecer la captura del frente de depolarización dentro del elemento.

5.2.3. Caso tridimensional

Para el caso tridimensional, se han implementado dos tipos básicos de elementos, el tetraedro lineal y el hexaedro trilineal. Los niveles de refinamiento de estos elementos siguen el mismo esquema empleado con los elementos triangulares y cuadrangulares. Sin embargo, el hexaedro trilineal, solo ha sido refinado con subelementos trilineales y con subelementos trilineales con burbuja. La Figura 5.6 muestra el conjunto de elementos tetraedrales implementados.

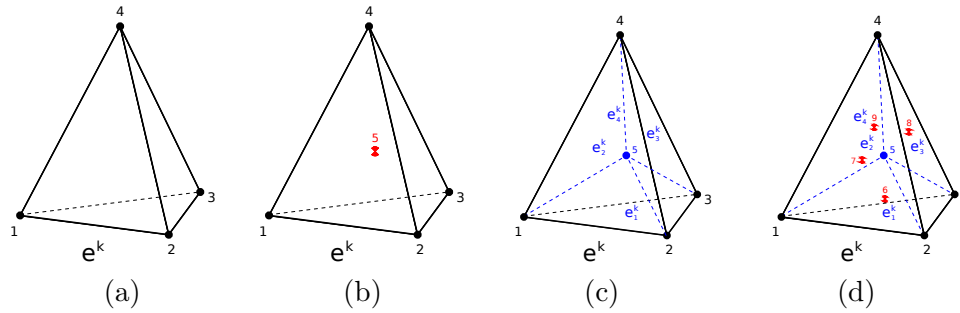


Figura 5.6: Elementos Tetraedrales. a) Elemento tetraedral lineal sin refinamiento. b) Primer nivel de refinamiento, elemento con burbuja. c) Segundo nivel de refinamiento, el macroelemento es dividido en cuatro elementos lineales (el nodo interior se ubica en el centroide del elemento). d) Cuarto nivel de refinamiento, se añade una función burbuja cuadrática a cada subelemento (nodos interiores asociados a la función burbuja localizados en el centroide de cada subelemento).

La Figura 5.7 muestra el conjunto de elementos hexaedrales implementados. Al igual que para el caso bidimensional, la localización de los nodos interiores para el caso del refinamiento con elementos trilineales se realiza en el sistema de coordenadas natural del elemento, obedeciendo al hecho que la longitud de las aristas interiores, l , sea una constante. Para este caso, la longitud de la arista resulta $l = \sqrt{3}/(2 + \sqrt{3})$ (en el sistema natural del elemento). Al igual que en el caso bidimensional, las coordenada de los nodos en el sistema de coordenadas del elementos se encuentra a través de las funciones de interpolación del elemento base (Figura 5.7a). Para el caso del enriquecimiento con función burbuja, el nodo asociado a la función se localizó siempre en el centroide del elemento/subelemento considerado.

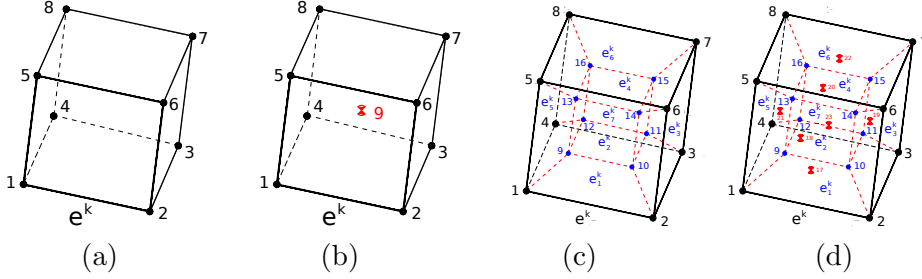


Figura 5.7: Elementos Hexaedrales. a) Elemento hexaedral trilineal sin refinamiento. b) Primer nivel de refinamiento, elemento con burbuja. c) Segundo nivel de refinamiento, el macroelemento es dividido en siete elementos trilineales. d) Cuarto nivel de refinamiento, se añade una función burbuja cuadrática a cada subelemento (nodos interiores asociados a la función burbuja localizados en el centroide de cada subelemento).

5.3. Formulación en elementos finitos

Tal y como se describió en el Capítulo 3, la formulación del modelo monodominio en elementos finitos, luego de aplicar el método de partición del operador (“*operator splitting*”) [89], se reduce a la siguiente ecuación unicelular a nivel nodal

$$\mathbf{V}^* = \mathbf{V}^k - \Delta t I_{ion}(\mathbf{V}^k, t), \quad (5.1)$$

y al sistema de ecuaciones lineal a nivel global

$$(\mathbf{M} + \theta \Delta t \mathbf{K}) \mathbf{V}^{k+1} = \mathbf{M} \mathbf{V}^* - (1 - \theta) \Delta t \mathbf{K} \mathbf{V}^k, \quad (5.2)$$

o alternativamente

$$\hat{\mathbf{K}}_g \mathbf{V}^{k+1} = \hat{\mathbf{B}}, \quad (5.3)$$

donde, \mathbf{M} y \mathbf{K} son la matriz de masa y de rigidez del sistema respectivamente, Δt el incremento temporal, \mathbf{V}^{k+1} el potencial en el paso $k + 1$, \mathbf{V}^k el potencial en el paso k , y \mathbf{V}^* el potencial en los nodos del dominio calculados a partir de la ecuación unicelular (5.1). El parámetro θ define el tipo de integración temporal empleado en la ecuación parabólica (ver Capítulo 3), i.e., $\theta = 1$ implica una integración implícita, $\theta = 0$ implica una integración explícita.

Las matrices \mathbf{M} y \mathbf{K} se obtienen a partir del ensamble de las matrices elementales. Cuando la formulación se realiza en base a macroelementos, las matrices elementales

corresponden a las matrices estáticamente condensadas. En un macroelemento, los DOF los podemos clasificar en dos grupos [131, 32]: i.-) DOF externos y ii.-) DOF internos. Los DOF externos corresponden a nodos conectados a otros ME y que están en la periferia del mismo. El número de DOF externos será de aquí en adelante m . Los DOF internos son, por el contrario, los grados de libertad correspondiente a nodos que no están conectados con otro ME, i.e., nodos internos del elemento. El número de DOF internos será de aquí en adelante $(n - m)$, donde n es el número de grados de libertad total del ME.

El objetivo es eliminar los DOF internos de todos los ME y operar únicamente con los DOF externos, y una vez resuelto el problema global, recobrar la información de los DOF interiores. Considere la ecuación (5.3) a nivel elemental

$$\hat{\mathbf{K}}^{me} (\mathbf{V}^{me})^{k+1} = \hat{\mathbf{b}}^{me} \quad (5.4)$$

donde, $\hat{\mathbf{K}}^{me} = \mathbf{K}^{me} + \theta \Delta t \mathbf{M}^{me}$, se calcula a partir del ensamble de las matrices de masa y rigidez subelementales, $\hat{\mathbf{b}}^{me} = \mathbf{M}^{me} (\mathbf{V}^{me})^* - (1 - \theta) \Delta t \mathbf{K}^{me} (\mathbf{V}^{me})^k$, el término derecho elemental, se obtiene a partir de los términos derechos de los subelementos, y $(\mathbf{V}^{me})^{k+1}$ es el potencial en los nodos del ME. En forma genérica esta ecuación puede escribirse como:

$$\hat{\mathbf{K}}^{me} \mathbf{X}^{me} = \hat{\mathbf{b}}^{me} \implies \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{K}}_{cc}^{me} & \hat{\mathbf{K}}_{ci}^{me} \\ \hat{\mathbf{K}}_{ic}^{me} & \hat{\mathbf{K}}_{ii}^{me} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \mathbf{X}_c^{me} \\ \mathbf{X}_i^{me} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{b}}_c^{me} \\ \hat{\mathbf{b}}_i^{me} \end{bmatrix} \quad (5.5)$$

donde los subíndices c e i se refieren a grados de libertad que están sobre el contorno e interior del ME respectivamente. De la segunda fila de la ecuación (5.5) se puede despejar \mathbf{X}_i^{me} como:

$$\mathbf{X}_i^{me} = \left(\hat{\mathbf{K}}_{ii}^{me} \right)^{-1} \left(\hat{\mathbf{b}}_i^{me} - \hat{\mathbf{K}}_{ic}^{me} \mathbf{X}_c^{me} \right). \quad (5.6)$$

Reemplazando la ecuación (5.6) en la primera fila de (5.5) se obtiene:

$$\bar{\mathbf{K}}_{cc}^{me} \mathbf{X}_c^{me} = \bar{\mathbf{b}}_c^{me}, \quad (5.7)$$

donde:

$$\bar{\mathbf{K}}_{cc}^{me} = \hat{\mathbf{K}}_{cc}^{me} - \hat{\mathbf{K}}_{ci}^{me} \left(\hat{\mathbf{K}}_{ii}^{me} \right)^{-1} \hat{\mathbf{K}}_{ic}^{me}, \quad (5.8)$$

$$\bar{\mathbf{b}}_c^{me} = \hat{\mathbf{b}}_c^{me} - \hat{\mathbf{K}}_{ci}^{me} \left(\hat{\mathbf{K}}_{ii}^{me} \right)^{-1} \hat{\mathbf{b}}_i^{me}. \quad (5.9)$$

La matriz y el vector de fuerzas condensados se ensamblan en el sistema global junto a todos los demás ME condensados para dar lugar al sistema (5.3).

Como el problema de electrofisiología es un problema de evolución, hay que ensamblar el termino derecho y recuperar los DOF internos en cada paso de tiempo. Por lo cual, si se emplea un método implícito, $\theta = 1$, es necesario guardar de cada ME la matriz de masa \mathbf{M}^{me} y las submatrices $(\hat{\mathbf{K}}_{ii}^{me})^{-1}$ y $\hat{\mathbf{K}}_{ci}^{me}$ o $\hat{\mathbf{K}}_{ic}^{me}$ (solo es necesario guardar una u otra porque la matriz elemental es simétrica). Cabe destacar que, como $(\hat{\mathbf{K}}_{ii}^{me})^{-1}$ es simétrica solo se guarda una matriz triangular. Por otro lado, si se usan voxels idénticos, solo hace falta guardar una matriz de masa (\mathbf{M}^{me}) para todo el dominio, y en lugar de almacenar todas las matrices $\hat{\mathbf{K}}_{ci}^{me}$, ésta se puede calcular como la suma ponderada de n matrices, con el factor de ponderación dependientes del tensor de conductividad y el paso temporal (n es igual a 1 para el caso unidimensional, 3 para el caso bidimensional y 6 para el caso tridimensional). Si en cambio se utiliza una integración explícita, $\theta = 0$, entonces las matrices \mathbf{M}^{me} y \mathbf{K}^{me} deben de ser guardadas, así como $(\mathbf{M}_{ii}^{me})^{-1}$. Los mismo argumentos de simetría anteriormente descritos aplican a este caso.

Uno de los aspectos importantes en la implementación desde el punto vista de eficiencia numérica, así como de optimización a nivel memoria está relacionado con la integración de la matriz de masa a nivel elemental. El siguiente apartado describe el tratamiento dado a la matriz de masa en la implementación del método llevado a cabo en la tesis.

5.4. Integración de la matriz de masa

La matriz de masa a nivel elemental, tal y como se define en (3.34), tiene la forma

$$M_{ij}^e = \int_{\Omega_e} C_m N_i N_j d\mathbf{x},$$

donde de ahora en adelante y sin pérdida de generalidad supondremos $C_m = 1$. Cuando las funciones de forma empleadas para integrar \mathbf{M}^e son las mismas empleadas para aproximar V , se obtiene una matriz llena denominada matriz de masa *consistente*. En elementos finitos, estas matrices no son M-matrices (la suma de los elementos fuera de la diagonal es mayor que el elemento de la diagonal) lo cual puede dar lugar a problemas de oscilaciones espúreas en problemas transitorios [138]. Para prevenir o ayudar reducir este tipo de problemas, una de las opciones es emplear

matrices de masa diagonalizadas. Para diagonalizar una matriz de masa existen tres procedimientos principales, i.-) El método de sumatoria por filas, ii.-) el escalado diagonal y, iii.-) evaluar \mathbf{M}^e utilizando una cuadratura nodal. En todo caso, cualquier método de diagonalización debe de satisfacer el principio de conservación

$$\sum_i \tilde{M}_{ii} = \int_{\Omega_e} d\mathbf{x},$$

En la diagonalización de la matriz de masa adoptada en el código, se ha empleado una cuadratura nodal basada en funciones de forma diferentes que aquellas empleadas para determinar la matriz de rigidez. Como en la definición de \mathbf{M} no aparecen derivadas, se pueden usar funciones de forma continuas a trozos dentro del elemento y entre elementos. Si las funciones de forma son continuas a trozos, esto es $\bar{\Psi} = \mathbf{I}$ en un entorno del nodo i y un valor igual a cero en el resto del elemento, y si los términos distintos de cero pertenecientes a cada nodo no se superponen, claramente la matriz \mathbf{M} es diagonal nodalmente:

$$\int_{\Omega} \Psi_i \Psi_j d\Omega = \begin{cases} \int_{\Omega_i} d\Omega, & i = j \\ 0 & i \neq j \end{cases} \quad (5.10)$$

Esta aproximación con diferentes funciones de forma es permisible, ya que satisface los criterios de integrabilidad y completitud [138]. En el apéndice B se listan los pesos correspondientes a los diferentes elementos implementados en la Tesis y descritos en el apartado anterior.

5.5. Algoritmo de cálculo

La Figura 5.8 muestra el algoritmo de cálculo de elementos finitos con elementos inmersos.

El algoritmo mostrado en la Figura 5.8 es semi-implícito ya que el modelo celular resuelto en cada nodo del dominio en el Paso 1 se hace de manera explícita, mientras que la ecuación parabólica homogénea resuelta en el Paso 4 se hace de manera implícita (ecuación 5.2) en el Paso 4. El algoritmo puede plantearse como totalmente explícito modificando la matriz, haciendo $\theta = 0$ en (5.2). Esta alternativa evitaría también el tener que resolver el sistema de ecuaciones si la matriz de masa es diagonalizada. La otra alternativa es plantear el algoritmo como totalmente

Inicialización.	Geometría, propiedades nodales, elementales y parámetros de solución. Inicializar los modelos celulares en cada nodo del dominio.
Ensamble.	<p>Ensamblando $\hat{\mathbf{K}}_g$</p> $\hat{\mathbf{K}}_g = \mathbf{A}_{me=1}^N \bar{\mathbf{K}}_{cc}^{me}$ <p>guardando a nivel elemental \mathbf{M}^{me}, $(\hat{\mathbf{K}}_{ii}^{me})^{-1}$, y $\hat{\mathbf{K}}_{ci}^{me}$.</p>
Ciclar de 1 a N_{inc}	
Paso 1:	Resolver la ecuación unicelular
	$V_i^* = V_i^n - \Delta t I_{ion}(V_i^n, t),$
Paso 2:	Calcular el término derecho en cada ME
	$\hat{\mathbf{b}}^{me} = \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{b}}_c^{me} \\ \hat{\mathbf{b}}_i^{me} \end{bmatrix} = \mathbf{M}^{me} (\mathbf{V}^{me})^*$
Paso 3:	Ensamblar el término derecho global
	$\hat{\mathbf{B}}^* = \mathbf{A}_{me=1}^N \bar{\mathbf{b}}_c^{me}$
Paso 4:	Resolver el sistema global
	$\hat{\mathbf{K}}_g \mathbf{V}^{k+1} = \hat{\mathbf{B}}^*.$
Paso 5:	Recuperar el potencial en los nodos internos (Ec. 5.6).
Paso 6:	Incrementar tiempo
Fin	ciclar

Figura 5.8: Algoritmo de cálculo por elementos finitos con elementos finitos inmersos

implícito. Para esto es necesario integrar la ecuación celular de manera implícita en cada nodo en cada paso de tiempo, lo cual implica resolver una ecuación no lineal en cada nodo. En el Apéndice C se describe un procedimiento de Newton Rapson para integrar el modelo iónico implícitamente en el Paso 1. Adicionalmente a la forma de integrar el modelo iónico, al algoritmo puede incorporarse un esquema de paso de tiempo adaptativo dentro de cada ME como el descrito en el Capítulo 4 en la Figura 4.2.

A pesar que la metodología de elementos finitos inmersos propuesta permite reducir el coste computacional mediante la resolución de un sistema de ecuaciones

reducido, existe un coste extra en el cálculo del término derecho, $\hat{\mathbf{B}}^*$ en relación a un elemento finito estándar. Esto se debe a que en cada paso de tiempo es necesario recobrar el potencial en los nodos internos, actualizar las corrientes iónicas y finalmente actualizar $\hat{\mathbf{B}}^*$. En este sentido, para reducir el costo computacional se ha adoptado la siguiente heurística:

- Dependiendo de la derivada temporal del potencial en los nodos internos y del contorno del ME, se actualiza la matriz $\hat{\mathbf{B}}^*$ o se usa la calculada en el paso anterior hasta un máximo de cinco incrementos.
- Luego de la resolución del sistema, si la derivada temporal del potencial en los nodos del contorno no supera un valor máximo, el valor del potencial en los nodos internos del ME se interpola.

5.6. Adaptación a cálculo de grandes prestaciones, paralelización.

Adaptar el algoritmo a plataformas de grandes prestaciones requiere no solo incorporar los protocolos de pasaje de mensajes (MPI), sino también preparar los datos para tal fin. Como primer paso se requiere la división del dominio de cálculo en subdominios entre los que se reparte la evaluación del término reactivo en los nodos en cada iteración del algoritmo, así como para la resolución del sistema de ecuaciones. La Figura 5.9 muestra un ejemplo de un corazón voxelizado dividido en 8 dominios de cálculo.

En la implementación de elementos finitos, para subdividir el dominio se ha hecho uso de las librerías METIS [66], para lo cual ha sido necesario la construcción de un grafo de elementos. Un grafo de elementos consiste en todos aquellos elementos que comparten una cara, una arista o un vértice o nodo. Una vez construido este grafo se etiquetan los nodos pertenecientes a cada dominio así como aquellos nodos que se encuentran en más de un dominio. Esta información es empleada por el *solver* en la solución del sistema de ecuaciones en paralelo. En la implementación del algoritmo llevada a cabo en esta Tesis, se empleó la librería PSBLAS [13] como *solver* iterativo. En este sentido, el programa puede utilizar diversos tipos de preconditionadores y tipos de algoritmos iterativos de resolución del sistema de ecuaciones. Las pruebas numéricas realizadas con los modelos de Luo-Rudy II y ten Tusscher en diferentes

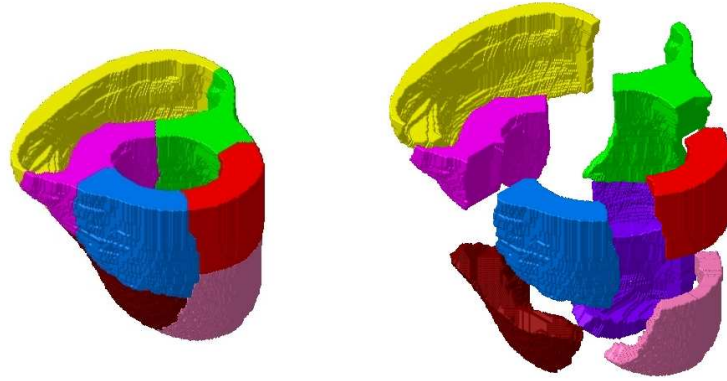


Figura 5.9: Corazón Humano, dividido en 8 dominios.

geometrías, han dado los mejores rendimientos cuando se ha empleado el método de Gradiente Conjugado (GC) con un preconditionador ILU.

5.7. Pruebas numéricas

En esta sección se resumen algunas pruebas numéricas realizadas con los elementos finitos inmersos en problemas unidimensionales y tridimensionales. En los capítulos siguientes se detallan dos aplicaciones en isquemia aguda regional en las que se ha empleado esta metodología. De todos los tipos de ME desarrollados (Ver Apéndice A) solo se evaluaron los elementos cuadriláteros para el caso bidimensional y los hexaédricos para el caso tridimensional.

La primera prueba tuvo como objetivo el cuantificar el nivel de precisión de cada macroelemento contra su equivalente lineal. En este caso se consideró el modelo iónico de ten Tusscher, calculándose el tamaño adecuado de los ME para alcanzar la misma velocidad de conducción con el mismo coeficiente de difusión que para un tamaño de elemento lineal de $h = 0,01$ cm (para este tamaño de elemento no existen oscilaciones espúreas en el frente de despolarización). El segundo ejemplo consistió en una prueba de escalabilidad considerando la propagación en un paralelepípedo anisótropo. En el tercer y último ejemplo se considera la propagación en un corazón humano normal (empleando el modelo iónico de ten Tusscher) en el que se compara el rendimiento de la formulación de elementos inmersos contra elementos

finitos estándar (trilineales).

Pruebas de precisión

Se consideraron dos casos, uno bidimensional y otro tridimensional. Para el caso bidimensional se consideró un rectángulo de $5,5 \times 5,5 \text{ cm}^2$ de tejido cardíaco ortótropo, mientras que para el caso tridimensional se consideró un paralelepípedo de $5,5 \times 5,5 \times 2,0 \text{ cm}^3$ de tejido cardíaco transversalmente isótropo. Para ambos casos se determinó el coeficiente difusivo necesario para obtener una velocidad de conducción $V_L = 69,0 \text{ [cm/seg]}$ en la dirección longitudinal y $V_T = 48,0 \text{ [cm/seg]}$ en la dirección transversal [115].

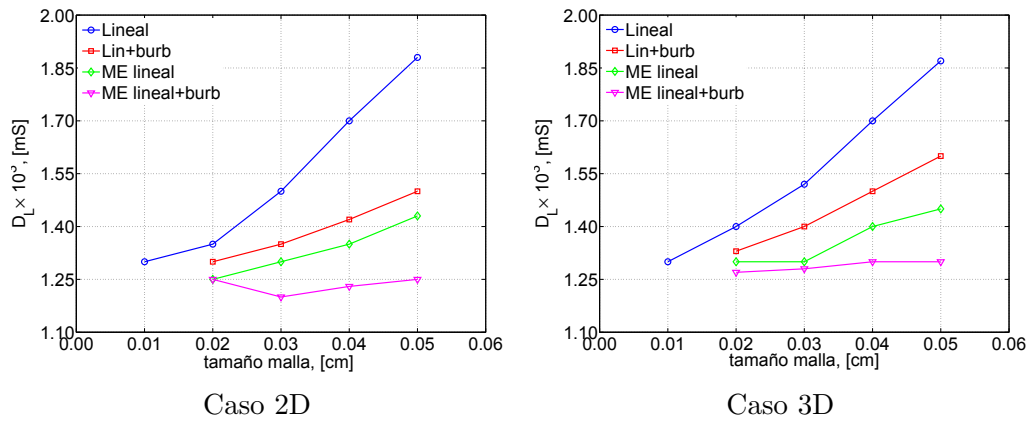


Figura 5.10: Coeficiente de difusión en sentido longitudinal para diferentes tamaños de malla y diferentes tipos de elementos bidimensionales y tridimensionales. El coeficiente corresponde a la misma velocidad longitudinal y transversal.

La Figura 5.10 muestra los resultados obtenidos para ambas direcciones (longitudinal y transversal), para los casos bidimensional y tridimensional. Como se puede observar, para los elementos enriquecidos (con refinamiento, funciones burbuja, o ambos), el coeficiente difusivo necesario para cualquier tamaño de malla es menor que para el elemento trilineal. Para el elemento con refinamiento enriquecido con función burbuja, este resultado es particularmente remarcable, ya que incluso para un tamaño de malla de $h = 0,05$, el valor del coeficiente difusivo es prácticamente el valor asintótico alcanzado con el elemento trilineal. En la dirección transversal ocurre

también una situación similar, el coeficiente difusivo efectivo para los elementos enriquecidos es siempre menor que para el elemento trilineal para el mismo tamaño de malla. Sin embargo, a medida que la malla se reduce de tamaño, el coeficiente difusivo en la dirección transversal para los elementos enriquecidos y el elemento trilineal no converge al mismo valor asintótico como en el caso de la dirección longitudinal. La razón para este comportamiento crea que se deba a un mayor acoplamiento entre las dos direcciones de anisotropía debido al enriquecimiento del elemento. Es decir, el enriquecimiento incrementa la precisión pero suaviza la anisotropía del tejido. Esta situación es aparentemente mayor para el modelo de Luo-Rudy para el que las velocidades de conducción son considerablemente menores a las del modelo de tenTusscher. El Apéndice A resume las tablas con los valores numéricos obtenidos para los diferentes casos analizados.

5.7.1. Escalabilidad del código, curvas de rendimiento.

El método de elementos finitos es difícil de paralelizar por la forma irregular del dominio (malla), lo cual implica una no localidad de los datos, esto trae como consecuencia una difícil tarea a la hora de balancear la carga de cada proceso.

Para poder ver el rendimiento y escalabilidad del código, se ha tomado como ejemplo un paralelepípedo de $5,5 \times 5,5 \times 2,0 \text{ cm}^3$ de tejido cardiaco, el cual se ha discretizado con un tamaño de malla de $h = 0,05 \text{ cm}$ con un total de 484000 elementos y 505161 nodos. El modelo iónico empleado fue el de ten Tusscher con optimización temporal. Para resolver el sistema de ecuaciones se empleó el método de gradiente conjugado implementado en las librerías PSBLAS con preconditionado ILU. Para calcular el tiempo de una iteración se han toma como base 10000 iteraciones, en el tiempo total se ha contabilizado el tiempo de lectura de datos, partición de dominios, ensamblado del sistema y descomposición ILU para el preconditionado. En el cálculo del I_{ion} se ha usado la optimización temporal sugerida por [116] y descrita en el Capítulo 4.

La Tabla 5.2 muestra el tiempo de CPU empleado en el cálculo para cuatro tipos de elementos hexaédricos, i.e., elemento trilineal estándar, elemento trilineal enriquecido con burbuja, macroelemento hexaédrico con subelementos trilineales, y macroelemento hexaédrico con subelementos trilineales enriquecidos con burbuja. Como es de esperarse, los elementos inmersos consumen un importante tiempo de CPU debido a las operaciones propias del elemento (recuperación de grados de li-

bertad internos y condensación estática). Sin embargo, a pesar de estar resolviendo un mayor número de grados de libertad (15 veces más entre el macroelemento enriquecido con burbuja y el trilineal estándar), el tiempo empleado en la solución del sistema de ecuaciones es prácticamente el mismo en todos los casos, gracias a la condensación estática. Esto se traduce en que el tiempo efectivo por grado de libertad se reduce para los macroelementos a medida que incrementa el número de procesos.

Elemento	Tiempos [seg]	Procesos		
		4	8	16
Hexaedro	I _{ion}	0,0798	0,041	0,021
Lineal	Sist. Ecu.	0,172	0,125	0,082
505161 GDL	Total	0,263	0,169	0,107
	t _{GDL}	$5,203 \cdot 10^{-7}$	$3,358 \cdot 10^{-7}$	$2,118 \cdot 10^{-7}$
Hexaedro	I _{ion}	0,137	0,069	0,041
Lineal con	Sist. Ecu.	0,181	0,151	0,079
Burbuja	Op. ME	0,197	0,113	0,061
989161 GDL	Total	0,523	0,337	0,184
	t _{GDL}	$0,528 \cdot 10^{-6}$	$0,341 \cdot 10^{-6}$	$0,186 \cdot 10^{-6}$
Macroelemento	I _{ion}	0,551	0,277	0,142
con elementos	Sist. Ecu.	0,188	0,138	0,082
trilineales	Op. ME	0,390	0,238	0,143
4377161 GDL	Total	1,154	0,669	0,374
	t _{GDL}	$0,264 \cdot 10^{-6}$	$0,15277 \cdot 10^{-6}$	$0,855 \cdot 10^{-7}$
Macroelemento	I _{ion}	0,955	0,478	0,236
con elementos	Sist. Ecu.	0,239	0,182	0,107
trilineales y	Op. ME	0,709	0,447	0,258
burbuja	Total	1,945	1,134	0,621
7765161 GDL	t _{GDL}	$0,250 \cdot 10^{-6}$	$0,146 \cdot 10^{-6}$	$0,799 \cdot 10^{-7}$

Tabla 5.2: Tiempo de CPU para diferentes elementos para diferente número de procesos.

La Figura 5.11 muestra los resultados de la Tabla 5.2 en términos de aceleración

del cálculo a medida que se incrementa el número de procesos. El cálculo e la corriente iónica, I_{ion} , es prácticamente lineal en todos los casos, mientras que lo más costoso resulta siempre la solución del sistema de ecuaciones donde la escalabilidad resulta más afectada, sin embargo, a medida que mejoren las librerías del *solver*, estos resultados también lo harán. Note sin embargo, que la aceleración del código es mayor cuando se utilizan los elementos enriquecidos y ME que cuando se emplean el elemento trilineal. Esto se debe a que el costo relativo de resolver el sistema de ecuaciones con los elementos enriquecidos y ME es cada vez menor, tal y como se muestra en la Tabla 5.3. Esto también indica que una mayor optimización de las operaciones elementales se traduciría en una mejora de la escalabilidad del código.

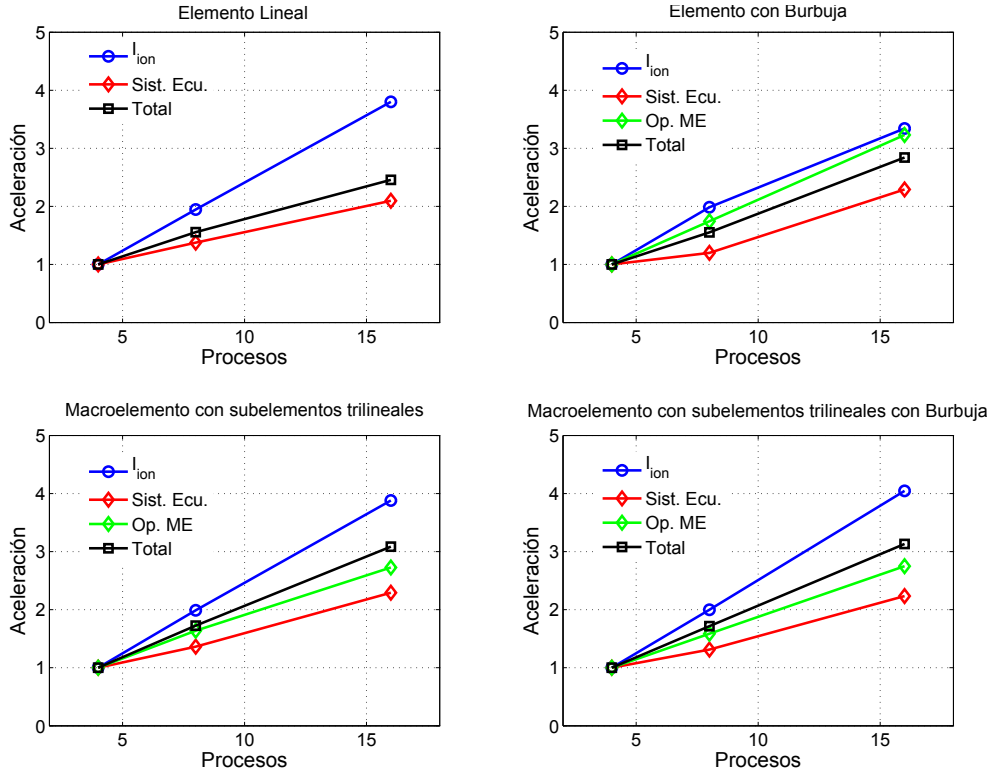


Figura 5.11: Curvas de aceleración del código para diferentes tipos de elementos.

Para poder apreciar la escalabilidad que poseen los ME desarrollados en esta tesis, se ha ejecutado un ejemplo con un corazón humano voxelizado con 1289000

Elemento	GDL	Porcentaje de tiempo Procesos		
		4	8	16
Lineal	505161	65.58	73.62	77.06
Burbuja	989161	34.61	44.66	42.87
MEL	4377161	16.25	20.62	21.81
MEB	7765161	12.27	16.07	17.21

Tabla 5.3: Porcentaje de tiempo consumido por el *solver* en una iteración, para los distintos tipos de elementos, para un paralelepípedo de $5,5 \times 5,5 \times 2,0 \text{ cm}^3$ de $h = 0,05 \text{ cm}$.

elementos y 1434129 nodos, usando elementos hexaédricos lineales, elementos hexaédrico con burbuja, ME hexaédrico con subelementos trilineales y ME hexaédricos con subelementos trilineales con burbuja. En todos los casos se usaron 32 procesos en el Cluster ALTIX XE 130, el cual está compuesto por 4 “Dual Intel Xeon 5355 Quad Core con 16 Gb RAM y 500 Gb de disco duro”, además el Cluster tiene un nodo master con las siguiente características Xeon 5150 Dual Core 2.66GHz, 4 Gb RAM y 500 Gb de disco duro. Todos estos nodos están conectados con una red Infiniband. En este caso para calcular el tiempo de una iteración se toma como base 60000 iteraciones.

	Lineal	Burbuja	ME lineal	ME con burbuja
<i>GDL</i>	1434129	2723159	11746369	20769579
<i>I_{ion}</i> [seg]	0,029	0,057	0,206	0,360
<i>Sist.Ecu.</i> [seg]	0,241	0,219	0,229	0,232
<i>Op.ME</i> [seg]		0,117	0,308	0,526
<i>Total</i> [seg]	0,277	0,400	0,769	1,160
<i>t_{GDL}</i> [seg]	$1,93 \times 10^{-7}$	$1,47 \times 10^{-7}$	$6,54 \times 10^{-8}$	$5,58 \times 10^{-8}$

Tabla 5.4: Corazón Voxelizado. (GDL: grados de libertad, Op. ME: operaciones en el macro elemento.)

La Tabla 5.4 muestra los resultados de la simulación del corazón humano. Al

igual que para el caso del paralelepípedo, el tiempo por iteración se incrementa por iteración para los elementos enriquecidos y ME debido a las operaciones elementales, a razón de 4:1 para el ME con subelementos trilineales con burbuja con respecto al elemento trilineal. Sin embargo, la razón del número de grados de libertad entre estos dos tipos de elementos es de 14:1, lo cual indica un incremento sustancial en la eficiencia del cálculo. Siendo más explícito, la última fila de la Tabla 5.4 indica el tiempo promedio por grado de libertad del modelo. De esta manera se observa que, el ME enriquecido con burbuja es aproximadamente $\frac{1,93 \times 10^{-7}}{5,58 \times 10^{-8}} = 3,46$ veces más rápido que el elemento trilineal, el ME con subelementos trilineales (ME lineal) es aproximadamente $\frac{1,93 \times 10^{-7}}{6,54 \times 10^{-8}} = 2,95$ veces más rápido que el elemento trilineal y elemento con burbuja es aproximadamente $\frac{1,93 \times 10^{-7}}{1,47 \times 10^{-7}} = 1,32$ veces más rápido que el elemento trilineal. Estos cocientes que se han sacado son como **mínimo** los factores de multiplicación del tiempo de cálculo si se usase un elemento lineal para los mismos grados de libertad, es decir que el código escala linealmente.

CAPÍTULO 6

Simulación de un tejido isquémico tridimensional utilizando el modelo de Luo-Rudy II.

En este capítulo estudiaremos un tejido tridimensional con isquemia aguda regional utilizando el modelo de Luo-Rudy II (Para más detalles sobre el modelo iónico ver Apéndice D). La isquemia aguda regional es el mayor causante de arritmias y fibrilación ventriculares que pueden dar lugar a muerte súbita. En las secciones siguientes se estudia la vulnerabilidad a la reentrada del tejido cardiaco bajo condiciones de isquemia aguda regional, considerando la influencia de:

- Ángulo de imbricación de las fibras musculares.
- Ubicación de la zona isquémica.
- Tamaño de la zona isquémica

6.1. Introducción

La taquicardia y la fibrilación ventricular están entre las principales causas de muerte súbita [97]. A pesar de que las arritmias pueden estar asociadas a diferentes

condiciones clínicas, la isquemia es uno de sus principales causantes. Durante la isquemia, la interrupción del flujo sanguíneo tiene como consecuencia una reducción en los niveles de oxígeno y sustratos metabólicos. Además, origina un déficit en el drenaje venoso y linfático de los metabolitos tóxicos que se acumulan en el espacio extracelular, produciendo un deterioro progresivo de la actividad eléctrica y una pérdida de la función [67].

Los cambios metabólicos producidos durante la isquemia son principalmente la hipoxia, aumento de la concentración de K^+ extracelular (hiperkalemia), aumento de las concentraciones de Na^+ , y Ca^{2+} intracelular, disminución de la concentración de Na^+ extracelular, reducción de ATP intracelular, aumento de ADP libre intracelular y la acidosis [15, 94]. Además, debido a la difusión, durante la isquemia el tejido se estratifica dando al tejido cardiaco un alto grado de heterogeneidad. En un corazón con isquemia aguda regional se distinguen tres zonas. Una zona isquémica central (ZC), una zona normal (ZN) en la que el tejido no ha sido afectado por la lesión, y situada entre ellas una zona de borde (ZB) [64, 24]. Estas heterogeneidades no son sólo superficiales sino también transmural, esto es, a través del espesor del miocardio. Desde un punto de vista electrofisiológico, estos cambios implican alteraciones en la forma del potencial de acción debido, en parte, al efecto de los canales de K^+ sensibles a ATP, $I_{K(ATP)}$ [35]. Estos cambios en la biofísica de la célula no solo alteran la morfología del potencial de acción (acortan la duración, reducen la velocidad de depolarización y el máximo del potencial de acción), sino que también reducen la excitabilidad del tejido, reducen la velocidades de conducción y alteran el período refractario entre otros. Todos estos factores favorecen enormemente las arritmias y la aparición de fibrilación [64, 36, 119].

Debido a que las mediciones directas de la actividad eléctrica son complicadas y en muchos casos están limitadas a la actividad superficial, acoplar estudios experimentales a modelos numéricos resulta una alternativa atractiva. En este sentido, las simulaciones numéricas permiten obtener información de la actividad eléctrica no solo en la superficie, pero también en el interior del miocardio, ayudando a mejorar a entender la relación entre los diferentes parámetros del problema[94]. De aquí la necesidad de desarrollar algoritmos eficientes para la solución del problema de electrofisiología cardiaca.

Para la isquemia cardiaca, los modelos numéricos han permitido analizar las anomalías isquémicas en el comportamiento electrofisiológico del corazón [119, 36]. Sin embargo, la mayor parte de estas simulaciones han sido realizadas en 2D [36,

119] o simulaciones 3D en un corazón con isquemia total [93]. En este capítulo, como ejemplo de aplicación de la metodología numérica desarrollada, se estudiará el mecanismo de reentrada en una preparación tridimensional de tejido cardiaco de cobaya sujeto a isquemia aguda regional. El modelo iónico empleado en el estudio es el de Luo-Rudy fase II. Se investigará el efecto de la localización y tamaño de la zona isquémica, así como de la orientación de las fibras musculares sobre los patrones de reentrada y la ventana vulnerable del tejido (rango de tiempo dentro del cual una excitación ectópica puede causar una reentrada en el tejido isquémico).

6.2. Materiales y Métodos

6.2.1. Modelo Matemático

El comportamiento electrofisiológico del tejido se ha simulado empleando el modelo monodominio [46].

$$\nabla(\mathbf{D}\nabla V) = C_m V_t + I_{ion} + I_{stm} \quad (6.1)$$

donde V es el potencial, \mathbf{D} es el tensor de conductividad, C_m es la capacidad de membrana, I_{ion} , es la corriente iónica, e I_{stm} , es la corriente de estímulo. La ecuación (6.1) tiene como condición de contorno

$$\mathbf{n} \cdot (\mathbf{D}\nabla V) = 0 \quad (6.2)$$

la cual implica flujo cero.

El modelo iónico de la célula vienen dado por la dinámica de Luo-Rudy fase II [77, 30] con la formulación de la corriente $I_{K(ATP)}$ propuesta por Ferrero et al., [35].

6.2.2. Modelo de isquemia aguda regional

En la Figura 6.1 se esquematiza la estructura electrofisiológica del tejido, en la cual se pueden apreciar las distintas zonas. El tamaño de cada zona, los valores de los parámetros isquémicos y el gradiente espacial de los mismos han sido tomados de datos experimentales [23] y adaptado de otras investigaciones numéricas [36]. La situación descrita en la Figura 6.1 corresponde al minuto ocho tras la oclusión de la arteria coronaria. El tejido modelado está compuesto por una zona normal (ZN),

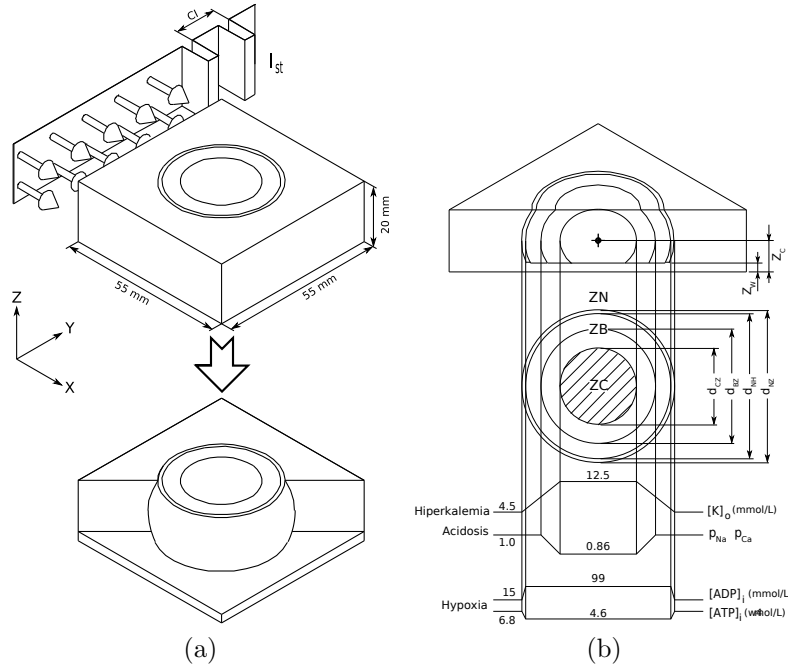


Figura 6.1: Representación tridimensional de las zonas isquémicas, zona isquémica central (ZC), zona de borde (ZB) y zona normal (ZN) y los tamaños y localización de las mismas.

una zona de transición (ZB) que conecta la zona normal con la zona central (ZC) y una zona delgada lavada por la sangre sobre el endocardio.

La hiperkalemia fue modelada mediante el incremento de la concentración de potasio extracelular, $[K^+]_o$, desde el valor normal de 4,5 mmol/L en la ZN hasta 12,5 mmol/L en la ZC [128] a través de una zona de transición de 10 mm en la cual la variación de dicha concentración es lineal [23]. El efecto de la acidosis fue tomado en cuenta mediante una reducción en las corrientes de sodio, I_{Na} , y de calcio, I_{CaL} , a través de un factor de escalado de la conductancia máxima del canal. Este factor parte de la unidad en la ZN y disminuye linealmente (en un espesor de 5 mm) hasta llegar a 0,8625 en la ZC [135, 60]. Para reproducir la hipoxia se activaron parcialmente los canales de la corriente de potasio sensible al ATP, I_{KATP} , disminuyendo linealmente los niveles de ATP intracelular de 6,8 mmol/L en la ZN a 4,6 mmol/L en la ZC, en 1 mm de espesor, y aumentando el ADP intracelular de

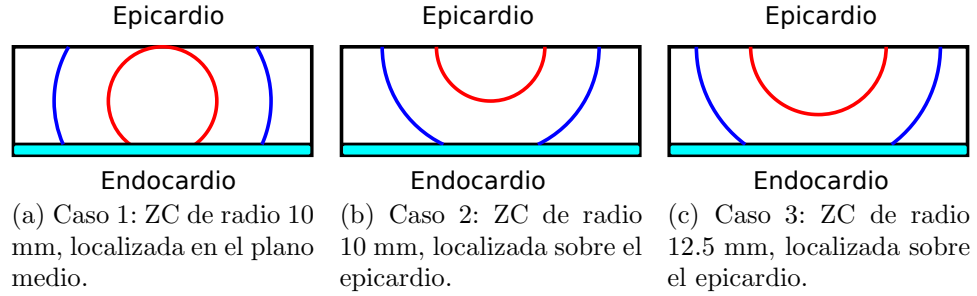


Figura 6.2: Morfología de la zona isquémica.

15 μ mol/L en la ZN a 99 μ mol/L en la ZC [126, 127]

6.2.3. Morfología de la zona Isquémica

La morfología de la zona isquémica esta representada por tres zonas geométricas bien diferenciadas, estas son la zona isquémica central (ZC), la zona de borde (ZB) y la zona normal (ZN). Los tamaños de dichas zonas dependen del momento transcurrido tras la oclusión. Las cotas genéricas que definen la localización y tamaño de cada una de estas zonas están esquematizadas en la Figura 6.1, y los valores numéricos están listados en la Tabla 6.1. La Figura 6.2 representa un corte transversal del paralelepípedo de los tres casos tratados en este capítulo. En el caso 1 se considera una ZC de 10 mm de radio centrada en el mid miocardio, en el caso 2 se considera una ZC del mismo tamaño que en el caso 1 pero centrada en el epicardio, y el caso 3 contempla una ZC de 12.5mm de radio centrada en el epicardio.

6.2.4. Modelo numérico

El dominio de cálculo es una región anisótropa de miocardio de $55 \times 55 \times 20$ mm³ sujeta a isquemia aguda regional (ver Figura 6.1). La orientación de las fibras musculares varía linealmente desde el epicardio (-60°) al endocardio ($+60^\circ$) con un ángulo de imbricación que puede también variar linealmente desde 0° en el epicardio a 10° en el endocardio. El centro de la zona isquémica está ubicada en Z_c , y la zona de lavado, tejido que no está afectado por la isquemia por estar en contacto con la sangre, tiene un espesor Z_w . La Figura 6.3 muestra el dominio computacional para

Caso	Dim	d_{CZ} [mm]	d_{BZ} [mm]	d_{NH} [mm]	d_{NZ} [mm]	Z_C [mm]	Z_W [mm]
0	2D	20.0	30.0	38.0	40.0	—	—
1	3D	20.0	30.0	38.0	40.0	10.0	2.0
2		20.0	30.0	38.0	40.0	20.0	2.0
3		25.0	35.0	43.0	45.0	20.0	2.0

Tabla 6.1: Posición del centro y tamaño de la zona isquémica, de los casos de isquemia aguda regional considerados.

el caso 2, en donde se puede ver la zona isquémica y la orientación de las fibras a través del miocardio.

La ecuación (6.1) fue resuelta por medio del método de los elementos finitos usando partición del operador con elementos trilineales. Las ecuaciones diferenciales ordinarias que definen el término reactivo han sido integradas empleando el algoritmo de Rush y Larsen [98], con un paso temporal de 0,02 ms, siendo este necesario para asegurar la estabilidad de las EDO, mientras que el término difusivo se integra con un método de Euler implícito. El tejido fue dividido en 980000 elementos hexaédricos cúbicos de 400 μm de tamaño y 1013931 nodos. La orientación de la fibra se define en el centroide del elemento, y se supone constante en el mismo. El tensor de conductividades es ajustado de tal manera que la velocidad en la dirección de las fibras es de 40 cm/seg y en la dirección transversal en la ZN es de 12 cm/seg aproximadamente [19].

El tejido fue estimulado de acuerdo a un protocolo S1-S2 que consiste en dos pulsos rectangulares de 2 ms de duración y de una amplitud del doble del umbral diastólico aplicados en el plano yz (ver Figura 6.1). El primero se aplica a 75 ms de iniciada la simulación (para permitir la estabilización del modelo) y el segundo pulso, se aplica con un intervalo de acoplamiento (IA) variable. La ventana vulnerable (VV) se compone de aquellos IAs que dan lugar a actividad reentrante.

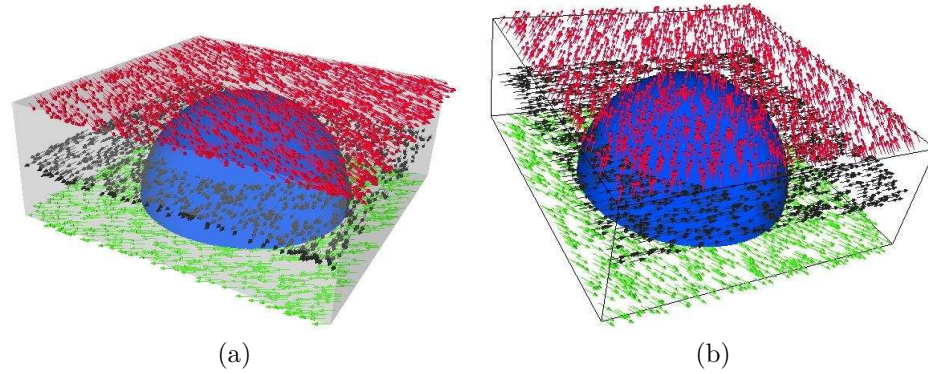


Figura 6.3: Dominio computacional, usado en el cálculo. La figura detalla la zona isquémica y la dirección de las fibras musculares, en endocardio, midmiocardio y epicardio.

6.3. Resultados y conclusiones

Primero se compararon los resultados obtenidos con un modelo bidimensional ortótropo y los obtenidos con un modelo tridimensional sin imbricación de fibras (plano medio del modelo). Para ello se midió la velocidad de conducción en las tres zonas isquémicas. Como se puede ver en la Tabla 6.2, no hay una diferencia significativa en la velocidad de conducción en las diferentes zonas entre ambos modelos. Nótese sin embargo como el incremento de la corriente difusiva incrementa la velocidad de conducción en la zona normal y a la reducción de la misma en la zona de borde y zona isquémica, con respecto a los resultados obtenidos en simulaciones bidimensionales. Este resultado para la ZC es esperable debido a que una mayor corriente difusiva en la dirección ortogonal a las fibras, reduce la energía disponible de la célula en la dirección de propagación.

Adicionalmente al caso de imbricación nula, se analizaron los casos para ángulos de imbricación de 2° , 4° , 6° , 8° y 10° , tomando los datos del plano medio como en el caso de ángulo de imbricación 0° . Para los diferentes casos considerados, no se observó una influencia apreciable del ángulo de imbricación sobre la velocidad de conducción en las tres zonas isquémicas. Estos resultados indican que la imbricación de las fibras en el plano transmural no tiene una influencia significativa sobre la velocidad del frente de onda.

El efecto de la arquitectura muscular resulta más evidente sobre los patrones de

	Velocidad [cm/seg]		
	ZN	ZB	ZC
2D	39.1	47.7	22.2
3D	39.6	46.5	21.5

Tabla 6.2: Velocidad en las diferentes zonas para el caso 2D y los casos 3D

propagación. En la Figura 6.4 se han representado los resultados obtenidos en el tejido bidimensional ortótropo, así como los resultados en el tejido tridimensional con un ángulo de imbricación de 0° y para dos zonas isquémicas, una centrada en el espesor del paralelepípedo y otra centrada sobre la superficie del epicardio. Para el caso de la zona isquémica centrada en el espesor del paralelepípedo, se han representado los planos correspondientes al epicardio, endocardio y plano medio. Para la zona isquémica centrada en la superficie del epicardio, los planos corresponden al plano medio y al plano donde ocurre la reentrada.

Los resultados de la figura reflejan claramente el efecto de la orientación de fibras sobre el patrón de propagación, así como el plano en el que tiene lugar la reentrada. Para el caso de la zona isquémica centrada en el medio del espesor, el plano de reentrada es el plano medio, y los patrones de depolarización se corresponden con los del caso bidimensional hasta el momento en que ocurre la reentrada, en el que el patrón para el caso 3D dejar de ser simétrico. Esto se debe a la interacción de otras capas de tejido con diferente orientación de fibras. Sin embargo, tal y como se muestra en la Tabla 6.3, la ventana vulnerable no se ve significativamente afectada con respecto al caso bidimensional. Cabe destacar también que los patrones de reentradas observados fueron siempre figuras de ocho, tal y como se muestran en la Figura 6.4, coincidiendo con observaciones experimentales [64]. Con esto podemos concluir que para este caso la anisotropía del tejido no tiene una influencia significativa sobre la vulnerabilidad del tejido ni sobre los patrones de reentradas obtenidos.

La existencia de actividad reentrante dentro de la pared miocárdica invisible desde el epicardio ha sido observada en diversos estudios experimentales en los que se ha monitorizado la actividad en el midmiocardio utilizando electrodos transmurales. Por ejemplo, Janse y colaboradores [63] encontraron en corazones de cerdo sujetos a isquemia aguda regional actividad reentrante en un plano medio midmiocárdico que no era visible desde el epicardio (ver Figura 12 de la referencia [63]). En el epicardio,

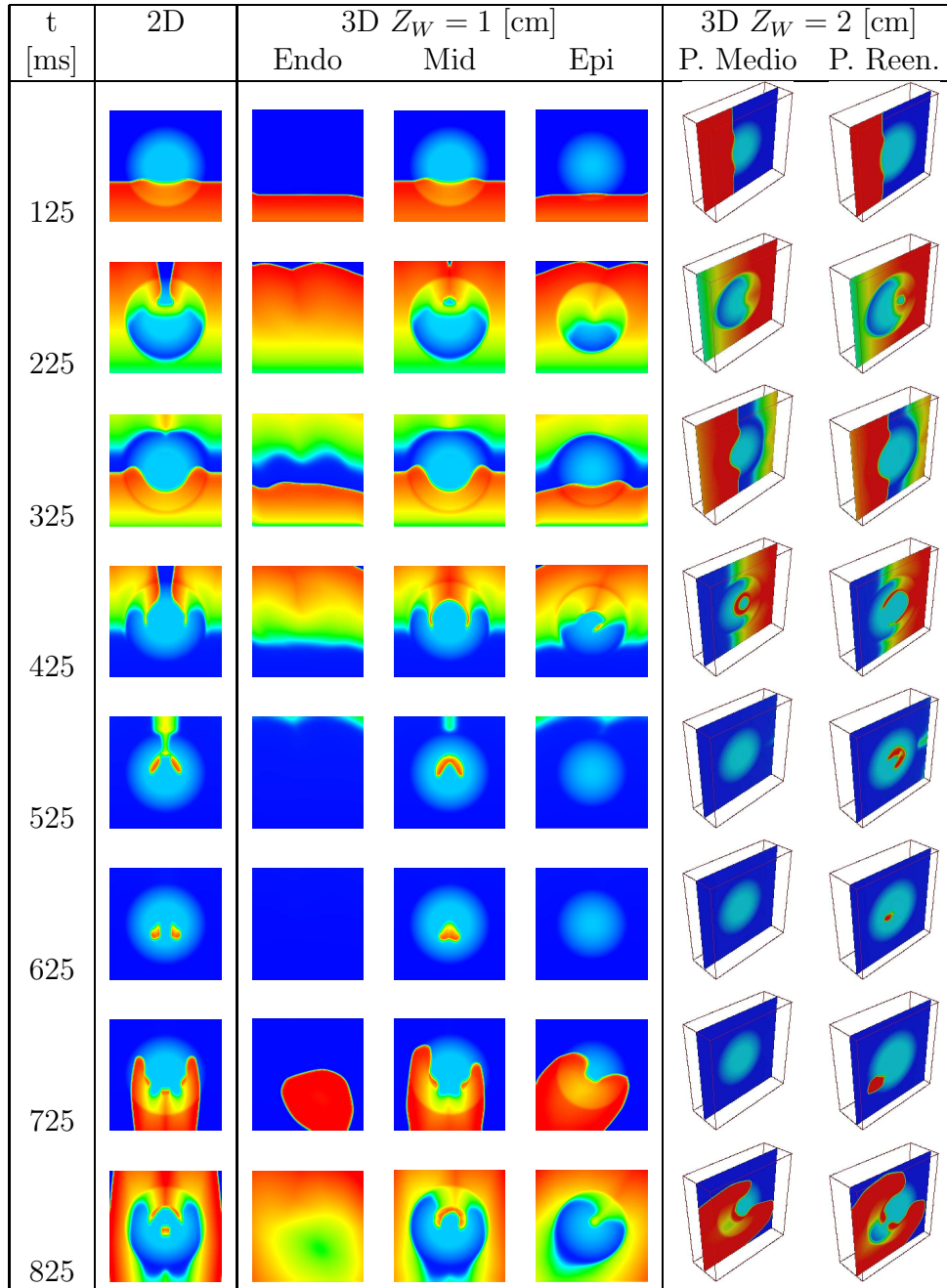


Figura 6.4: Potencial de acción a diferentes tiempos en un tejido 2D y 3D. En el tejido 3D que posee el centro de la zona isquémica en el plano medio del paralelepípedo (ZC de 20 mm) la reentrada se produce en el plano medio (IA de 168 ms), en cambio en el que tiene el centro de la zona isquémica sobre el epicardio (ZC de 25 mm) la reentrada se produce aproximadamente a 4 mm de la superficie del epicardio (IA de 187 ms).

Caso	0	1	2	3
Dim	2D		3D	
VV [ms]	24.0	25.0	19.0	24.0

Tabla 6.3: Ventana vulnerable para el caso 2D y los casos 3D con 0° de imbricación para los casos tratados.

la actividad reentrante emergía asemejándose a actividad focal. De este modo, de no ser por la observación directa de la reentrada transmural, la actividad reentrante podría confundirse con actividad focal.

De una manera similar, ten Tusscher y colaboradores demostraron, utilizando un modelo de corazón humano 3D (no isquémico), que el número real total de filamentos (lugar geométrico de los puntos singulares de un rotor) en un corazón con actividad fibrilatoria es superior al de puntos singulares registrados en el epicardio [117], significando esto que una parte de las reentradas no se observan desde el epicardio

Las nuevas técnicas de mapeo óptico parcialmente transmural desarrollados en los últimos meses en la Universidad de Leeds [56, 137] podrían evitar la invisibilidad epicárdica de las reentradas midmiocárdicas, habida cuenta de que permiten observar por métodos ópticos la actividad intramural con una profundidad de algunos milímetros.

El hecho de que los resultados para la zona isquémica centrada sean tan similares a los obtenidos en el caso 2D, se debe en parte a que la orientación de las fibras en el plano medio coincide con la dirección de propagación del frente de excitación (plano de máxima velocidad de conducción) y en donde las condiciones de conducción son bastante cercanas al caso ortótropo (acoplamiento débil de la conducción en la dirección transmural). Cabe destacar también que a pesar de que los patrones observados se corresponden con observaciones experimentales, las figuras en ocho se han observado en la superficie del epicardio y no transmural.

Para estudiar la posibilidad de aparición de planos de reentrada en la superficie el epicardio, se cambió la localización de la zona isquémica a la superficie del epicardio. Para este caso se obtuvo una ventana vulnerable menor a la obtenida en el caso centrado (19 mseg, ver Tabla 6.3). Por otro lado, el plano de reentrada en este caso no es el epicardial, sino que se encuentra desplazado 4 mm en la dirección transmural.

Sin embargo, al igual que en el caso anterior, los patrones de reentrada encontrados se correspondían a figuras de ocho al igual que las observaciones experimentales. El cambio en la ventana vulnerable se debe a un factor netamente geométrico, porque en este caso las tres zonas isquémicas tienen un factor extra que es la orientación de las fibras que en este caso es 60° , lo cual dificulta la reentrada debido a la pérdida en velocidad de conducción en este plano en el que la zona isquémica resulta ahora demasiado grande para dar lugar a una reentrada. Nótese sin embargo, que a medida que nos movemos en la dirección transmural, la velocidad de conducción se incrementa al igual que se reduce el tamaño de la zona isquémica, favoreciendo así las condiciones para que se de lugar una reentrada. En los caso analizados, el plano de reentrada se ubicó entre 2 y 4 mm de la superficie del epicardio. El último caso mostrado en la Tabla 6.3 corresponde a una zona isquémica centrada en el epicardio pero de mayor tamaño. En este caso se ha tomado una ZC de 25 mm, manteniendo la zona de borde de 10 mm como en los casos anteriores. Los resultados obtenidos muestran una ventana vulnerable mayor que para el caso de correspondiente a una zona isquémica con ZC de 20 mm. Sin embargo, el plano de reentrada se encontró nuevamente transmuralmente, entre 2 o 3 mm de la superficie del epicardio. Cabe destacar que el límite inferior que define la ventana vulnerable resultó el mismo para todos los casos analizados (167 ms) y resultó independiente del ángulo de imbricación de la fibras en el tejido.

Las observaciones experimentales corroboran las figuras de ocho obtenidas en las simulaciones. Sin embargo, en los casos analizados, la reentrada siempre ocurrió en planos sub-epicardiales. Aparte de las razones geométricas esgrimidas en el párrafo anterior que explican los patrones obtenidos, está el hecho de no haber considerado heterogeneidad transmural en lo referente al tipo de célula cardiaca (Epicardial, tipo M, o Endocardial). El considerar diferentes tipos de célula introduce una heterogeneidad en la repolarización del tejido y en el período refractario, incluso en condiciones no patológicas, que afectan significativamente los patrones de actividad reentrante. En el capítulo siguiente se estudia el efecto de la heterogeneidad sobre un corazón humano bajo condiciones normales y patológicas y donde se da respuesta a alguna de estas inquietudes.

Corazón humano en condiciones normales y patológicas

7.1. Descripción del modelo

En esta sección se presenta la metodología que se usó para generar el modelo de cálculo del corazón. La geometría y la dirección de las fibras se definieron a partir de imágenes de resonancia magnética de tensor de difusión (DTMRI) ya que ésta permite obtener la estructura interna del músculo cardíaco [122]. La heterogeneidad transmural fue hipotetizada de acuerdo a los trabajos de Antzelevitch y colaboradores [104, 134, 76, 6]. Los puntos de estímulo fueron extraídos del trabajo de Durrer [42] y los puntos en donde se toma el ECG son los puntos precordiales estándar propuestos por Wilson.

7.1.1. Geometría

La geometría se extrajo directamente de imágenes de MRI que corresponden a un corazón humano adquiridas en la universidad de John Hopkins [54]. La resolución de las imágenes corresponde a una discretización de $256 \times 256 \times 144$ celdas (“voxels”) con un tamaño de $0,4297 \times 0,4297 \times 1,0$ mm³, lo cual resulta suficiente para la realización de la segmentación y extracción de información anatómica. La geometría es extraída

directamente de la imagen de MRI mediante la segmentación del miocardio. Para la segmentación se emplearon métodos clásicos de valor umbral de contraste junto a segmentación manual para separar elementos anatómicos no deseados (por ejemplo, músculos papilares y válvulas). Los ficheros resultantes de esta segmentación son cuatro ficheros en formato “VTK”. El primero contiene unos y ceros, los cuales nos indican si el voxel correspondiente tiene tejido o no; los otros 3 ficheros contienen las direcciones de las fibras, y cada uno de ellos contiene una componente del vector. Estos archivos contienen una cabecera común con la cantidad de celdas que contiene la malla y el espaciado en X , Y , Z .

Luego de la segmentación, se regularizó la malla generando nuevas celdas cúbicas. Se generaron mallas con un tamaño de $0,5 \times 0,5 \times 0,5 \text{ mm}^3$, de $0,4 \times 0,4 \times 0,4 \text{ mm}^3$ y de $0,3 \times 0,3 \times 0,3 \text{ mm}^3$. Esta operación se realizó calculando en cada momento las coordenadas del centro geométrico de cada celda, el cual heredaba las propiedades correspondientes a la celda de la segmentación original.

7.1.2. Fibras

La microestructura del miocardio desempeña un papel fundamental en la función mecánica y eléctrica de los ventrículos. Los patrones de activación eléctrica dependen de la distribución espacial de las fibras [92, 113]. La dirección de las fibras fue obtenida usando la imagen del tensor de difusión de resonancia magnética conocido como DTMRI (Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging). El DTMRI permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos. Este tipo de imagen médica realiza una medida de la difusión de las moléculas de agua en los tejidos al aplicar un gradiente de campo eléctrico. La medida de la difusión es un tensor de segundo orden (3×3) simétrico y semidefinido positivo. Los tres vectores propios asociados a los valores propios del tensor de difusión nos dan la dirección de la fibra (valor propio máximo), el ángulo de la lámina, y un vector perpendicular a ambos.

De los datos obtenidos de [54] solo se dispone del valor del autovector principal, esto es la dirección de la fibra, y por ende el corazón es considerado transversalmente isótropo con respecto a la fibra. En la Figura 7.1 y 7.2 se puede ver la orientación de las fibras en la superficie y la orientación de la componente z de la dirección de la fibra. Además en la Figura 7.3 se puede ver el trazado tridimensional de la fibra,

donde se aprecia la estructura de doble hélice ¹.

La variación transmural del ángulo de inclinación en la dirección de las fibras varía de aproximadamente -60° sobre el epicardio a $+40^\circ$, $+60^\circ$ sobre el endocardio [54].

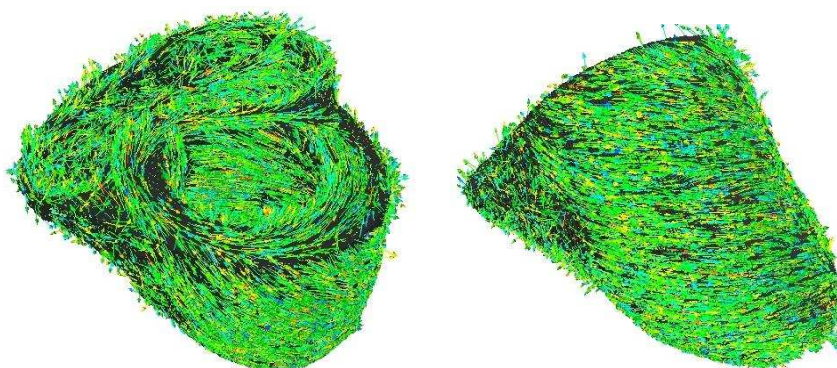


Figura 7.1: Vista tridimensional de la orientación de las fibras en la superficie.

7.1.3. Heterogeneidad

Hace unos 20 años se pensaba que el miocardio ventricular era homogéneo con respecto a sus propiedades eléctricas y respecto a la sensibilidad a las drogas. Di-

¹<http://www.ccbm.jhu.edu/research/dSets.php>

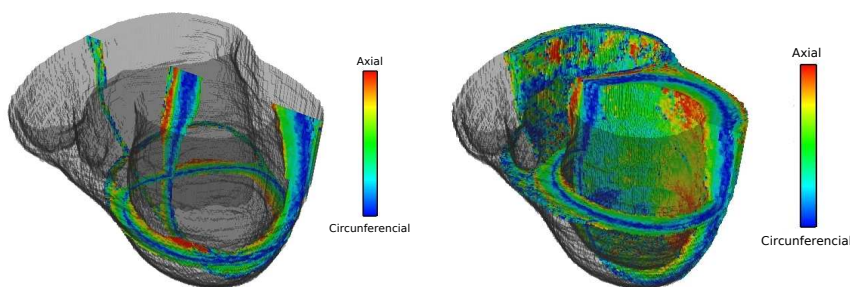


Figura 7.2: El área coloreada muestran la componente Z del Vector Propio correspondiente a la dirección principal (dirección de la fibra).

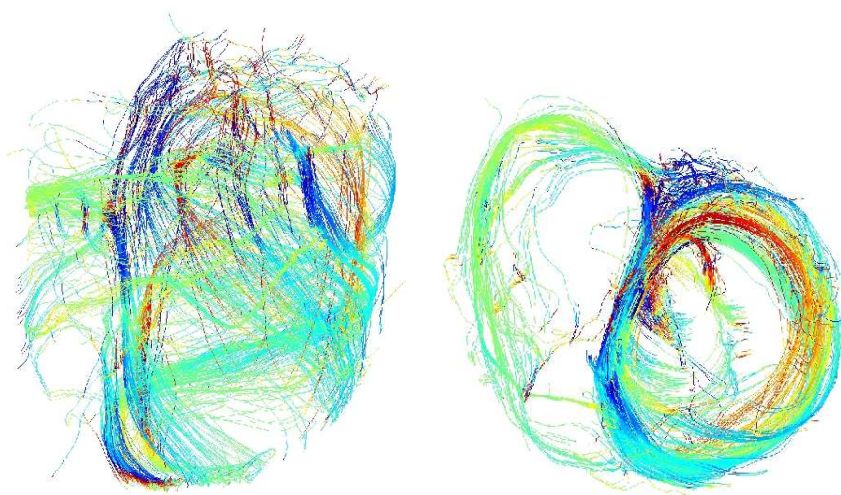


Figura 7.3: Vista tridimensional de las fibras en ambos ventrículos. Imagen tomadada de la pagina de Patric Helm.

ferentes estudios han demostrado que el miocardio ventricular está compuesto electrofisiológicamente de tres distintos tipos de células: epicardial, M y endocardial [7]. Estas células poseen diferencias en la morfología de su potencial de acción, en especial en la forma marcada de espiga y domo presente en células M y del epicardio, y casi ausente de las células de endocardio. Esta morfología presente en la fase 1 del potencial de acción es debida principalmente a la corriente transitoria de salida, I_{to} .

Esta diferencia regional ha sido demostrada en miocitos ventriculares de diferentes especies animales (perros [76], gatos [44], conejos [31], ratas [18] y humanos [129, 83]). Existen diferencias importante en la magnitud y en la forma de espiga y domo causada por la I_{to} , entre el epicardio sobre el ventrículo derecho e izquierdo y las células M. Las diferencias transmural e interventriculares de la I_{to} crean un gradiente transmural, el cual se cree es responsable de la onda J en el ECG. La forma característica de espiga y domo del potencial se ha validado de manera experimental utilizando la técnica de fijación de potencial dinámico, que permite inyectar una corriente simulada (I_{to}) bajo diferentes valores de voltaje fijo, en miocitos dializados de ventrículos caninos [110].

Las células M se pueden distinguir de otros tipos de célula debido a que presentan una corriente rectificadora lenta corta y retardada, I_{Ks} , una fuerte corriente

transitoria de salida, I_{to} , y una corriente electrogénica relativamente grande del intercambiador Sodio-Calcio, I_{NaCa} .

La rápida activación del rectificador retardado, I_{Kr} y las corrientes rectificadoras de entrada, I_{K1} son similares en los tres tipos de células. Estas diferencias iónicas son responsables del alargamiento de APD y de la gran rapidez en la elevación del potencial.

Las características histológicas de las células M son similares a las epicárdicas y las endocárdicas, pero su electrofisiología y su comportamiento farmacológico aparece como un híbrido entre células de Purkinje y ventriculares [6]. Sin embargo, a diferencia de las fibras de Purkinje, éstas no se encuentran en paquetes discretos. La células M que presenta los potenciales de acción de más larga duración están localizadas en lo profundo de la pared anterior entre sub-endocardio y mid-miocardio, inmersas entre el sub-endocardio y el mid-miocardio en la pared lateral y a través de toda la pared en el tracto de flujo de salida del ventrículo derecho. Las células M también están presentes en los músculos papilares, trabécula y en el septum interventricular. [5].

7.1.4. Puntos de estímulo

Es muy importante conocer la distribución espacial y el tiempo de la excitación del endocardio para entender y obtener un complejo QRS correcto de un corazón sin patología. Además es importante para poder estudiar la taquicardia y fibrilación ventricular.

En este trabajo nos basamos en los trabajos de Durrer et al. [42], para determinar la localización óptima de los puntos de estímulo. Según este trabajo, al inicio del latido se estimulan tres zonas endocardiales sobre el ventrículo izquierdo, estimulándose éstas de manera sincrónica dentro de la ventana de 0 a 5 ms después del inicio de la actividad eléctrica en dicho ventrículo. Estas áreas van aumentando en tamaño rápidamente durante los próximos 5 a 10 ms y confluyen entre los 15 y 20 ms. Estas zonas son:

1. un área proximal en la zona paraseptal anterior, justo debajo de la fijación de la válvula Mitral,
2. un área central, en la pared del septum interventricular, sobre la superficie izquierda,

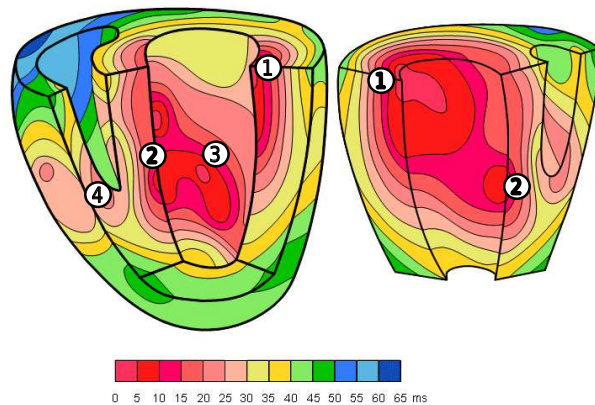


Figura 7.4: Figura tomada de [42], en el que se le han agregado los números para identificar los puntos de activación

3. un área a un tercio de la distancia del ápex a la base en posición paraseptal posterior.
4. un área en la zona de inserción del músculo papilar anterior.

Las últimas partes del ventrículo izquierdo que se activan son por lo general las zonas posterobasal, la lateral media y la apical anterior. La activación endocárdica en el ventrículo derecho empieza de 5 a 10 ms después del inicio de la excitación en el ventrículo izquierdo, cerca de la inserción del músculo papilar anterior. La activación septal se inicia en el tercio medio de la parte izquierda del septo interventricular, algo anterior, y en el tercio inferior en la unión del septo y la pared posterior. La Figura 7.4, tomada de [42], esquematiza la secuencia de activación con las zonas anteriormente descritas, en la cual se han agregado los números que identifican la localización aproximada de los puntos de activación.

7.1.5. Derivaciones en electrocardiográficas.

El corazón genera un campo eléctrico que, de forma aproximada, se puede representar matemáticamente por un vector (dipolo) con una magnitud y una dirección

que va cambiando a lo largo del ciclo cardíaco. Para registrar las diferentes proyecciones de este vector cardíaco, se fijan al cuerpo varios electrodos en distintas localizaciones, dando lugar a diferentes señales eléctricas conocidas como derivaciones. Debido a que cada derivación mide el potencial eléctrico del corazón entre dos puntos desde direcciones distintas, las amplitudes, polaridades, tiempos y duraciones de los distintos componentes del ECG varían entre derivaciones, por lo que éstas se han normalizado. Las combinaciones de electrodos para formar el ECG estándar de 12 derivaciones utilizado en cardiología clínica se describen en la Tabla 7.1

Tipo de derivación	Electrodos	Definición
Bipolares de extremidades	LA, RA, LL, RL	$I = LA - RA$
		$II = LL - RA$
		$III = LL - LA$
Aumentadas	LA, RA, LL, RL	$aVR = RA - \frac{LA+LL}{2}$
		$aVL = LA - \frac{LL+RA}{2}$
		$aVF = LL - \frac{LA+RA}{2}$
Unipolares precordiales	V_1, V_2	$V_1 = v_1 - \frac{LA+RA+LL}{3}$
		$V_2 = v_2 - \frac{LA+RA+LL}{3}$
	V_3, V_4	$V_3 = v_3 - \frac{LA+RA+LL}{3}$
		$V_4 = v_4 - \frac{LA+RA+LL}{3}$
	V_5, V_6	$V_5 = v_5 - \frac{LA+RA+LL}{3}$
		$V_6 = v_6 - \frac{LA+RA+LL}{3}$

Tabla 7.1: Definición del ECG de 12 derivaciones

Las tres primeras derivaciones propuestas por Einthoven se conocen como derivaciones bipolares I, II y III. Éstas se obtienen a partir de los potenciales del brazo izquierdo (LA), brazo derecho (RA) y pierna izquierda (LL), y se forman por las posibles combinaciones entre pares. La pierna derecha (RL) sirve como referencia

de tensión. Las derivaciones unipolares aumentadas aVR, aVL y aVF propuestas por Goldberger se forman a partir de los puntos anteriores (LA, RA y LL), pero la tensión se mide entre una extremidad y el terminal central de Goldberger (CTg). El CTg consiste en unir mediante resistencias las otras dos derivaciones de extremidades a un punto común de modo que se obtiene un promedio de los dos potenciales. Estas seis derivaciones miden la actividad eléctrica cardíaca en el plano frontal.

Las derivaciones unipolares precordiales V_1 a V_6 propuestas por Wilson recogen la actividad eléctrica cardíaca en el plano transversal. En estas derivaciones la tensión se mide entre seis posiciones en el pecho preestablecidas, V_1 a V_6 , y el terminal central de Wilson (CTw). El CTw se forma conectando los electrodos de las extremidades LA, RA y LL mediante resistencias iguales a un punto común, de modo que se obtiene un promedio de los tres potenciales. En la Figura 7.5 se muestra la localización sobre el tórax de los electrodos de las derivaciones precordiales, también empleadas en este trabajo.

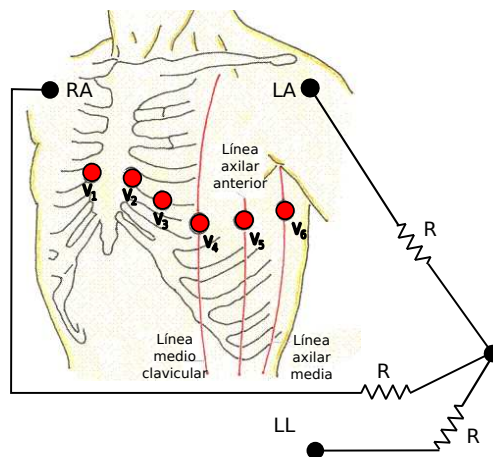


Figura 7.5: Localización de los electrodos de las derivaciones precordiales.

7.2. Corazón normal, estudio de heterogeneidad

7.2.1. Heterogeneidad, casos de estudio

La heterogeneidad de la pared miocárdica se ha cuantificado de manera experimental por Drouin [29] utilizando microelectrodos en porciones de tejido ventricular humano; la distribución presentada muestra que el epicardio ocupa de manera aproximada el 15 % de la pared. Las células del mid-miocardio se han encontrado distribuidas en bandas verticales (capas de músculos discretas) en la pared lateral, detrás del sub-epicardio [104], y en la pared anterior en lo profundo del sub-endocardio de corazones caninos [134]. Esta distribución en bandas es tan dispar que pueden ocupar desde el 20 % hasta el 70 % del volumen total transmural de la pared cardiaca [8]. En un estudio posterior, utilizando inmunoetiqueta de la proteína Connexin 43 para preparaciones de ventrículos caninos, sugieren que aproximadamente el 20 % de la pared es ocupada por epicardio, el endocardio ocupa el 50 % del área y las células M se redistribuyen entre estas dos capas no de forma muy uniforme [86]. Otro estudio basado en métodos ópticos en el que se midió la duración de la repolarización del potencial de acción, se utilizó para localizar topográficamente las células M en porciones de pared ventricular de corazones caninos con síndrome de LQT [1]. La distribución muestra una configuración de bandas con bordes redondeados o también islotes dispersos de diferente tamaño que comprometen toda la estructural transmural de la pared.

En realidad, todavía hoy no se sabe con certeza cómo es la distribución de las células M en la pared del miocardio, aunque sí se sabe que existen y que son muy importantes en el fenómeno de repolarización ventricular. En el presente trabajo se han definido diferentes distribuciones de tipos celulares siguiendo una distribución en capas [104, 134], a fin de estudiar su efecto sobre el patrón de repolarización ventricular. En la Tabla 7.2 y en la Figura 7.6 se muestra el diseño de la configuración en capas que se ha adoptado. Para lograr dicha configuración se *decapó* el modelo del corazón hasta obtener los porcentajes en volumen listados en la Tabla 7.2.

En el Caso 1 se extrajo una capa de endocardio con lo cual se alcanzo el 7 % en volumen. Luego se completaron varias capas de epicardio hasta completar el 22 % y por último lo que queda es mid-miocardio. Para los demás casos se procedió de manera análoga siempre desde las capas externas hacia las del mid-miocardio. Debido al procedimiento de decapado y la no uniformidad en espesor de las distintas paredes del miocardio hay zonas en que quedan islotes de célula M, dichos islotes se

pueden observar en la Figura 7.6d.

Caso	Endocardio %	Mid Miocardio %	Epicardio %
1	7	71	22
2	0	67.5	32.5
3	17	41	42

Tabla 7.2: Heterogeneidad celular transmural. Porcentaje en volumen de los diferentes tipos de células.

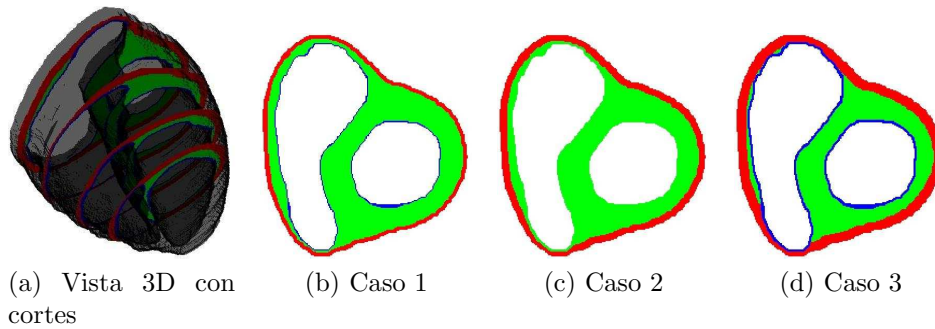


Figura 7.6: Heterogeneidad celular transmural. En los cortes se representa en color el área ocupada por endocardio, mid-miocardio y epicardio para cada caso, el corte mostrado corresponde a una distancia de 81 mm desde el ápex. Los porcentajes en volumen de cada caso están listados en la Tabla 7.2.

7.2.2. Protocolo de excitación

En el modelo de corazón se han tomado tres zonas de estímulo sobre la pared del endocardio en el ventrículo izquierdo, y una cuarta zona sobre el ventrículo derecho (ver Figura 7.7 de acuerdo al trabajo de Durrer et al. [42]). Los puntos estimulados pertenecen al endocardio y la cantidad de puntos estimulados es de aproximadamente 800 en ambos ventrículos, 200 en cada zona. La corriente de estímulo en cada punto fue de 60 mA y para hacer el estudio del ECG solo se aplicó un solo estímulo

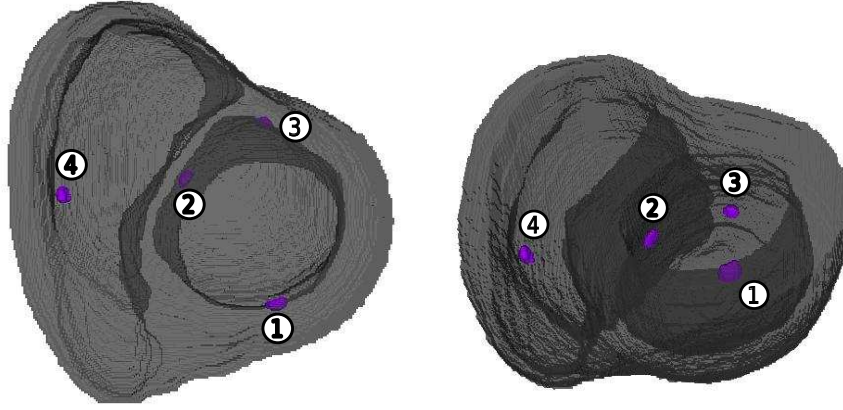


Figura 7.7: Zonas de estímulo.

a los 0 ms en las zonas sobre el ventrículo izquierdo y a los 15 ms sobre la zona del ventrículo derecho.

7.2.3. Estudio del pseudo ECG

De acuerdo con el modelo bidominio, en el miocardio coexisten dos zonas bien diferenciadas: el dominio intracelular y el dominio extracelular, separados ambos por la membrana celular, por lo que el miocardio puede considerarse como una única célula por la cual se propaga tridimensionalmente el potencial de acción. De esta manera, los resultados obtenidos con el modelo monodominio pueden aplicarse para obtener de forma aproximada el campo de potenciales extracelular. Hay que hacer una salvedad adicional: debido al hecho de que el volumen total ocupado por el músculo es mayor que el volumen intracelular de las fibras reales, el potencial extracelular dado para una célula deberá multiplicarse por un factor de escala γ menor que la unidad. El potencial extracelular será entonces:

$$V_e(r) = -\frac{\gamma}{4\pi} \frac{\sigma_i}{\sigma_e} \int_{\Omega} \nabla V(r') \cdot \nabla \left[\frac{1}{|r' - r|} \right] d\Omega \quad (7.1)$$

donde σ_i y σ_e son las conductividades intracelular y extracelular, V el potencial de membrana, r la posición en donde se quiere calcular el potencial extracelular y la integral esta extendida a todo el volumen del miocardio.

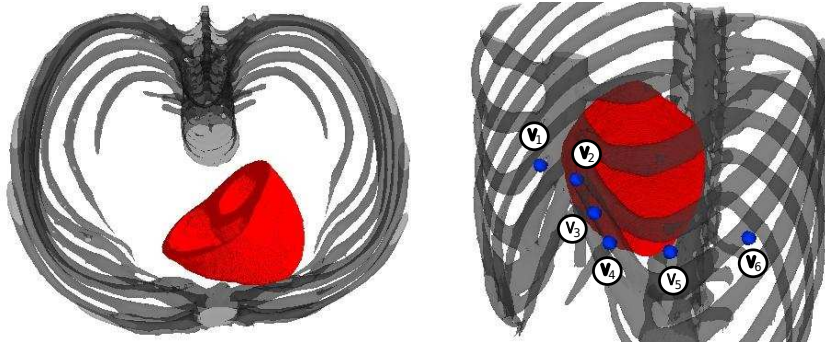


Figura 7.8: Ubicación del corazón en el torax, y puntos precordiales en donde se recoge la señal del electrocardiograma.

En nuestro caso, para calcular el ECG se hizo un programa de elementos finitos para posprocesar esta señal luego de tener los resultados del potencial de membrana en cada nodo del dominio en función del tiempo. Durante el cálculo del potencial de acción en el músculo cardíaco se guarda el potencial en cada nodo del dominio cada 1 ms, y a continuación como posproceso en cada paso de tiempo guardado se calcula el gradiente del potencial en el centro de cada elemento de la malla, también se calcula el radio vector entre el centro del elemento y el punto en donde se quiere calcular el potencial extracelular (ECG), con dicho radio vector se calcula $\nabla \left[\frac{1}{|r'-r|} \right]$. Por último se hace la sumatoria del producto del gradiente del potencial por el gradiente de la inversa del radio vector y el volumen del elemento. Con esto se obtiene un punto del ECG en el tiempo considerado. Procediendo de manera análoga durante el tiempo que dura un latido, obtenemos la señal completa del ECG reconstruido.

Los puntos donde se reconstruye las señales generadas por el músculo cardíaco están representadas en la Figura 7.8. Para poder ubicar en forma correcta estos puntos se tuvo que segmentar un torso. En dicho torso se segmentaron en forma automática las costillas, columna vertebral y el corazón (ver Figura 7.8) y en el sitio que ocupaba el corazón se ubicó el modelo. De esa manera se pudieron ubicar los puntos precordiales del ECG.

7.2.4. Resultados y conclusiones

En esta sección analizaremos los efectos de los puntos de estímulo y la heterogeneidad transmural sobre las isócronas y el ECG en un corazón no patológico.

Isócronas

Al estimular nuestro modelo en cuatro áreas pequeñas (ver Figura 7.7), las isócronas resultantes, mostradas en la Figura 7.9a no son comparables a las obtenidas experimentalmente por Durrer (ver Figura 7.4). Esta diferencia se debe principalmente a que en el modelo no se han tenido en cuenta las fibras de Purkinje ni los músculos papilares. La presencia de las fibras de Purkinje extendería la zona de estímulo a casi toda la pared interior de los ventrículos, ya que éstas forman una red superficial, como se observa en la Figura 7.10. La presencia de los músculos papilares aceleraría la excitación en diferentes áreas de los ventrículos ya que éstas son fibras unidireccionales parecidas a las células M y la unidireccionalidad nos asegura que la conducción en ellas es de máxima velocidad.

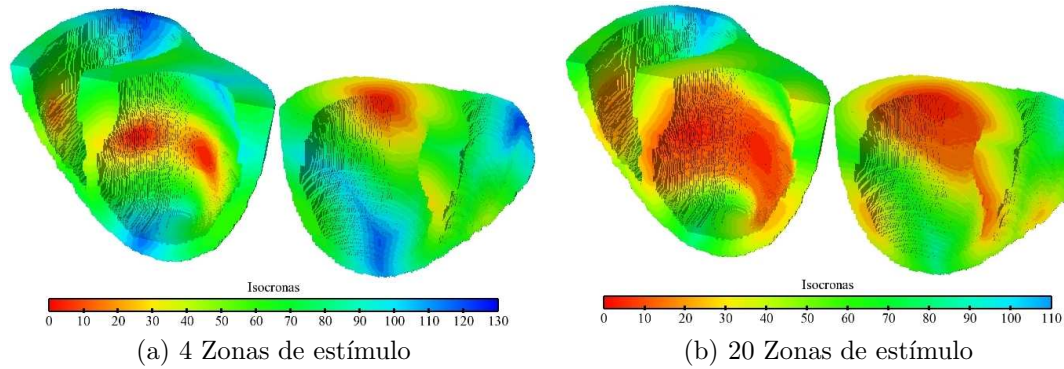


Figura 7.9: Isócronas con distintas zonas de estímulo.

Para tratar de corregir la ausencia de fibras de Purkinje en el modelo se ha intentado estimular el corazón en zonas más amplias en ambos ventrículos. Para definir esas zonas se han tomado las isócronas hasta los 50 ms. Tomando solo los nodos sobre el endocardio se definieron 20 zonas de estímulo, abarcando cada una de estas zonas un área correspondiente a 2 ms de las isócronas de las zonas de estímulo

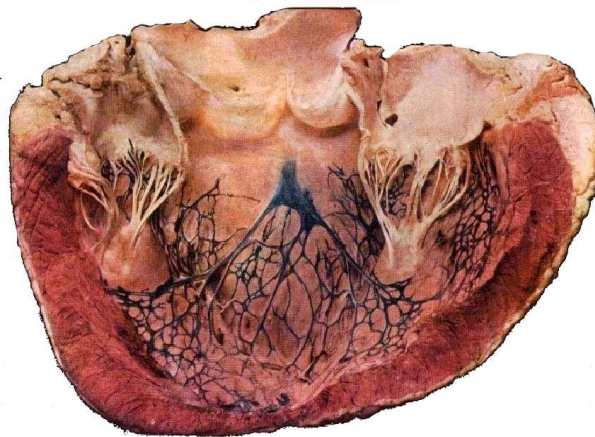


Figura 7.10: Imagen histológica de un ventrículo izquierdo de corazón de vaca mostrando los músculos papilares y el sistemas de excitación/conducción. Tomado del [74].

originales. Luego, se aplicaron los 20 estímulos secuencialmente con un intervalo de 1 ms.

El procedimiento antes descrito mejora de manera significativa las isócronas obtenidas (patrón de despolarización del corazón), tal y como se aprecia en la Figura 7.9b (comparar con la Figura 7.4). Sin embargo, los ECG resultantes fueron muy poco realistas, tanto en la progresión del QRS en las diferentes derivaciones como en su morfología, debido a la falta de sincronización en la excitación. Con esto podemos concluir que, para lograr un ECG y unas isócronas realistas, hace falta introducir las fibras de Purkinje y los músculos papilares con la finalidad de no solo obtener la correcta zona de excitación, sino también una apropiada sincronización del estímulo de excitación. En todos los casos considerados no se observó una influencia de la heterogeneidad transmural sobre las isócronas; es por ello que solo se muestran los resultados correspondientes al Caso 1 (Ver Tabla 7.2).

ECG para diferentes casos de heterogeneidad transmural

En esta sección determinaremos los pseudo ECG en las 6 derivaciones precordiales de un corazón normal con las heterogeneidades transmurales detalladas en la sección 7.2.1. Estos pseudo ECG serán comparados con los proporcionados por

Guyton en su *Tratado De Fisiología Médica* [49], y reproducidos en la Figura 7.11.

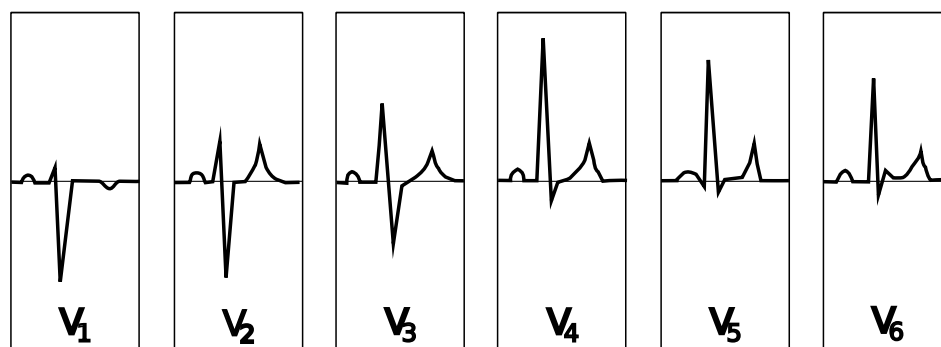


Figura 7.11: Electrocardiogramas normales tomados en las seis derivaciones torácicas estándar [49]

Caso 1 (22 % de epicardio, 71 % de mid-miocardio y 7 % de endocardio). Como se aprecia en la Figura 7.12(a), la progresión del complejo QRS es correcta en todas las derivaciones, pero el ancho del mismo (aproximadamente 130 ms) es mayor al esperado para un corazón normal, cercano a los 100 ms. La onda T está invertida en la derivación V1 y es bifásica en las derivaciones V3 a V6 lo cual no es correcto si se compara con [49]. Si observamos con detenimiento la secuencia de despolarización y repolarización mostrada en la Figura 7.12(b) se puede ver que la repolarización no es correcta, ya que ella debe ocurrir de epicardio a endocardio y en este caso comienza en ambos sitios casi a la vez. Esta puede ser la razón de que la onda T sea bifásica en muchas derivaciones, así como de la inversión de la misma en la primera y segunda derivación.

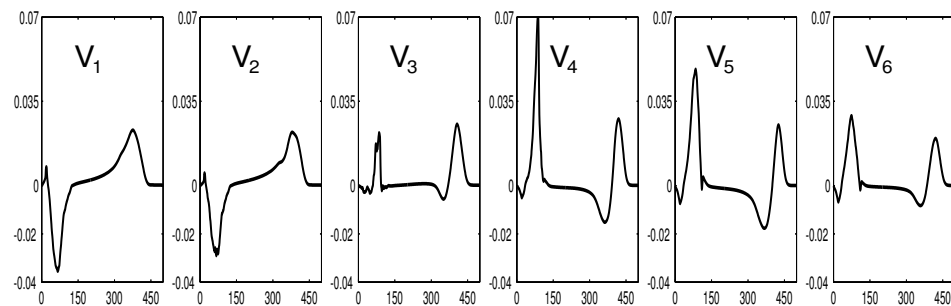
Caso 2 (32.5 % de epicardio, 67.5 % de mid-miocardio y 0 % de endocardio). Como se ve en la Figura 7.13(a), la progresión del complejo QRS es correcta en todas las derivaciones, pero el ancho del mismo presenta las mismas particularidades que el caso anterior. La onda T es bifásica en las derivaciones V1, V3, V4 y V5 pero se aproxima más al signo que debería de tener. En la derivación V2 la onda T tiene el mismo sentido que el complejo QRS, mientras que, en la derivaciones V3 y V4 la onda es bifásica. En las derivaciones V5 y V6 la magnitud de la onda T es

similar es similar al de la onda R. Si se observa con detenimiento la secuencia de despolarización y repolarización mostrada en la Figura 7.13(b) se puede ver que la repolarización en muchas zonas ocurre de epicardio a endocardio, lo cual es correcto. Esto es debido a que no hay células endocardiales y en su lugar hay células M que tienen un APD mas largo. Sin embargo, a pesar de observarse una evolución correcta de la onda T, la misma no es correcta en todas las derivaciones. Una de las explicaciones a esta observación se encuentra en el hecho que la activación no ha ocurrido en la secuencia correcta en el endocardio, lo cual da lugar, a su vez, a una secuencia incorrecta de repolarización causante de la forma irregular de la onda T.

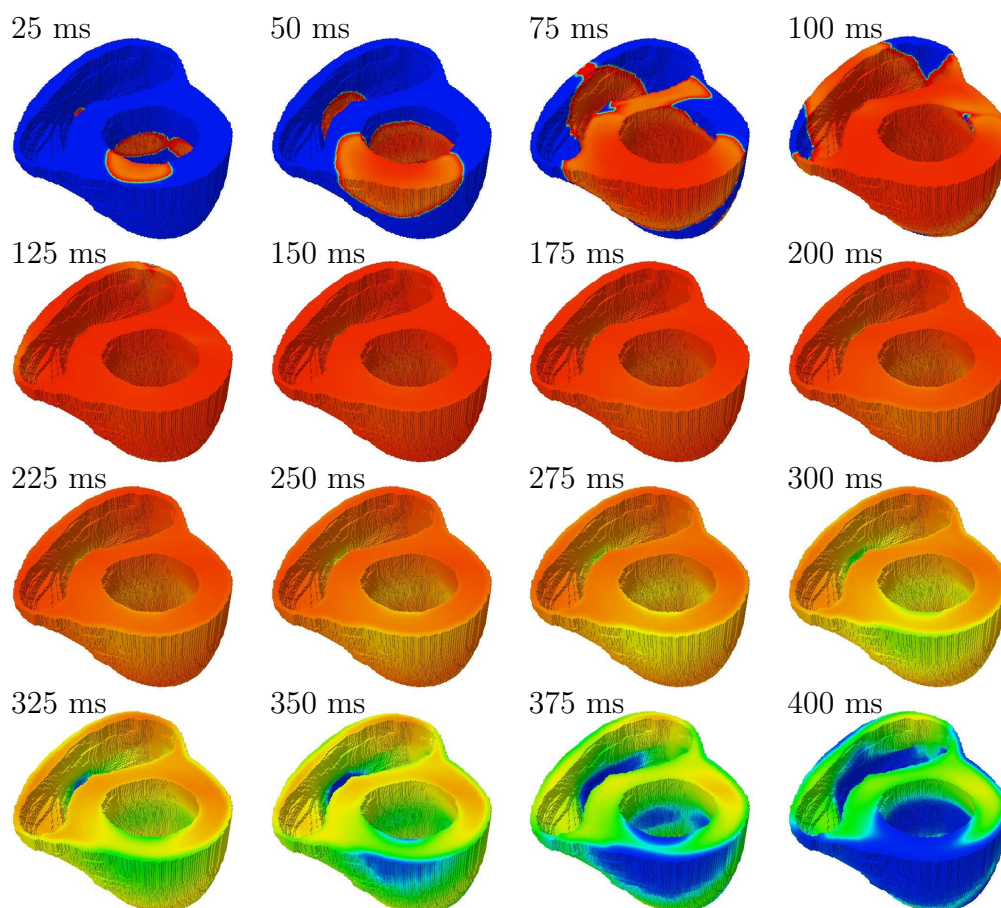
Caso 3 (42 % de epicardio, 41 % de mid-miocardio y 17 % de endocardio).

En la Figura 7.14(a) se ve la secuencia en el complejo QRS la cual se comporta en forma correcta en todas las derivaciones, pero al igual que en los casos anteriores el ancho del mismo (aproximadamente 130 ms) es mayor al esperado para un corazón normal. La onda T está invertida en la derivación V1 y es bifásica en las derivaciones V3 a V6 lo cual no es correcto si se compara con [49]. Si se observa con detenimiento la secuencia de despolarización y repolarización mostrada en la Figura 7.12(b) se puede ver que la repolarización ocurre de endocardio a epicardio, y como se sabe, para que la onda T tenga el sentido correcto la repolarización debe ocurrir de epicardio a endocardio.

Los mecanismos a través de los cuales la despolarización determina el sentido de la repolarización, se conoce como Modulación Electrotónica (ME). Estos son fenómenos electrónicos pasivos que ocurren sobre la superficie de la membrana celular e influyen, modifican y modulan las características del PA de las diversas estructuras cardíacas, cuando estas funcionan interrelacionadamente. Un mecanismo de ME conocido es que, el tejido miocárdico ventricular tiende a mantener o prolongar la duración del estado en que se encuentra. En este sentido, la estimulación cardíaca ocurre simultáneamente en un gran número de puntos del endocardio a través de las fibras de Purkinje. Por su parte, la duración del PA de las células de Purkinje se encuentra entre los 400-450 ms [68], siendo éste el tipo celular que presenta el PA más prolongado, con lo cual puede suponerse que las terminales de Purkinje modulan al músculo endocárdico, alargando la duración de su PA. Como consecuencia de este hecho el PA endocárdico tendrá una duración mayor que el epicárdico en el corazón real.

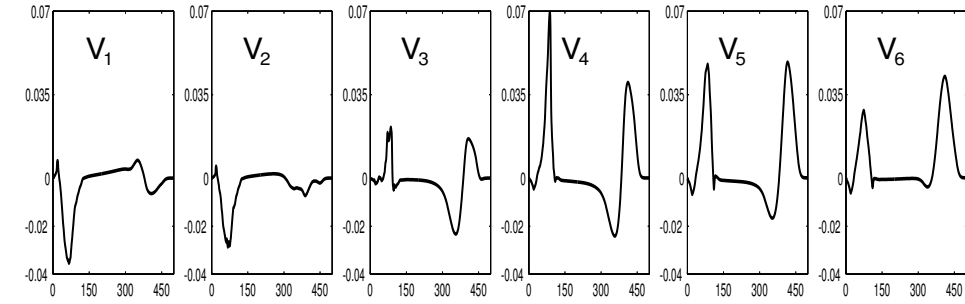


(a) ECG en las 6 derivaciones precordiales

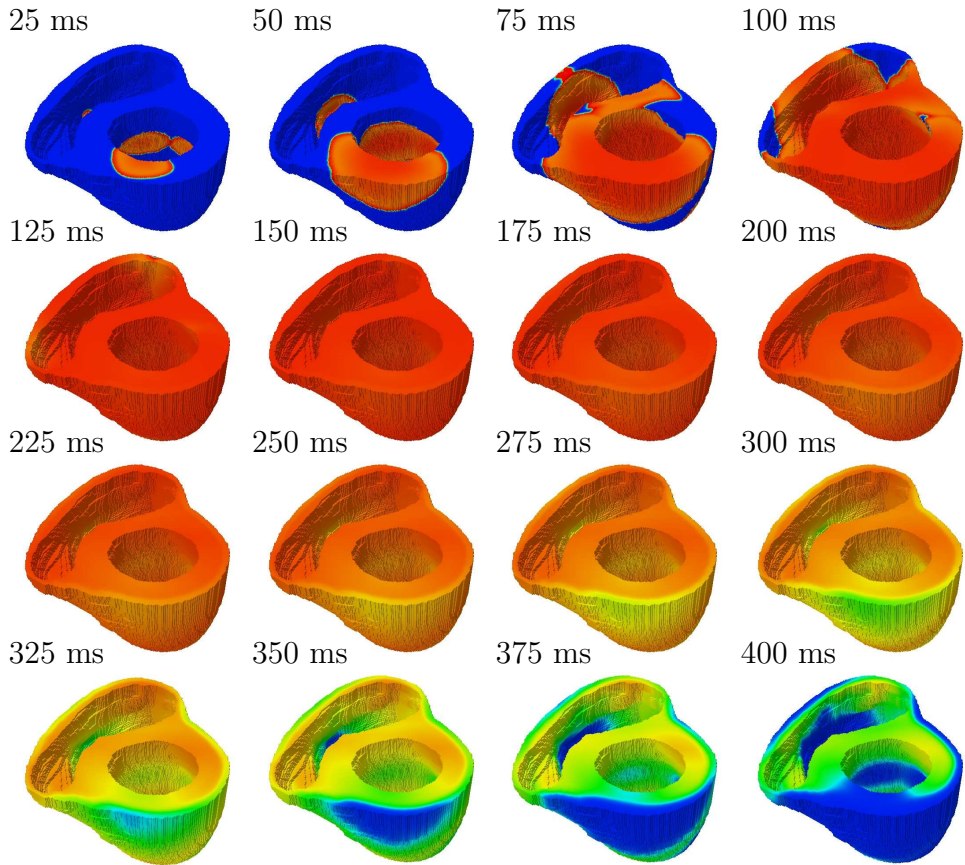


(b) Potencial a distintos tiempos

Figura 7.12: ECG y PA a distintos tiempos para la relación de EPI=22 %, MID=71 %, ENDO=7 % (Caso 1).

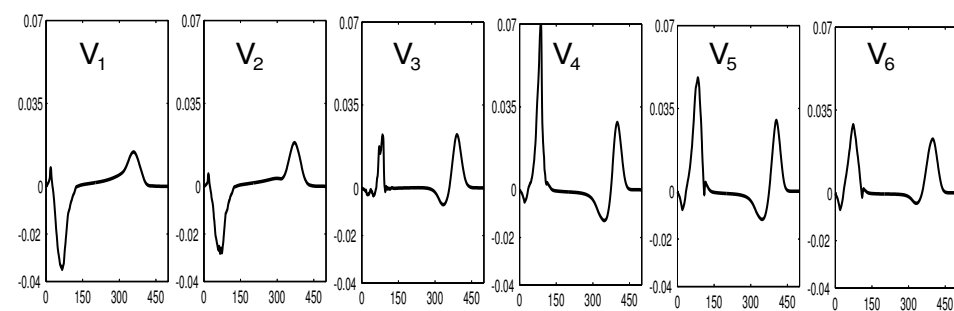


(a) ECG en las 6 derivaciones precordiales

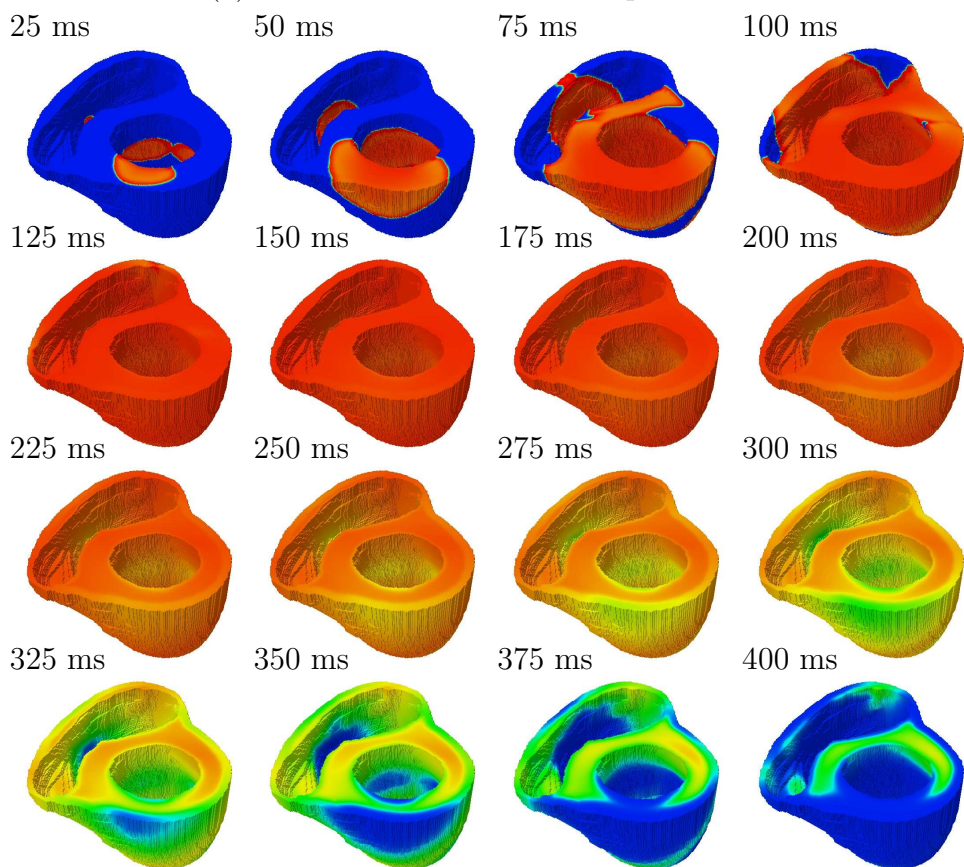


(b) Potencial a distintos tiempos

Figura 7.13: Potencial a distintos tiempos para la relación de $EPI=32.5\%$, $MID=67.5\%$, $ENDO=0\%$ (Caso 2).



(a) ECG en las 6 derivaciones precordiales



(b) Potencial a distintos tiempos

Figura 7.14: Potencial a distintos tiempos para la relación de EPI=42 %, MID=41 %, ENDO=17 % (Caso 3).

Como conclusión, podemos decir que es a través de dos mecanismos de ME que se produce una marcada prolongación de la duración del PA endocárdico. Uno a través del cual el miocardio tiende a mantener en forma homogénea y estable la actividad eléctrica de todas las células (efectos polarizantes o despolarizantes respectivamente), y un segundo mecanismo, basado en la influencia ejercida entre tejidos que mantienen relación de vecindad y que poseen características electrofisiológicas diferentes. Es decir, entre células vecinas, con características electrofisiológicas diferentes, el potencial de acción observado será un intermedio entre el de ambas como consecuencia de la interacción. Con estas hipótesis aceptamos que la onda T es consecuencia de gradientes eléctricos entre dos PA que ocurren durante la repolarización.

Por lo anterior, resulta entonces fundamental incluir en el modelo del corazón las fibras de Purkinje, si se quiere conseguir una secuencia de despolarización y repolarización correcta. De las simulaciones resulta claro que la heterogeneidad juega un papel secundario en la definición del complejo QRS. Sin embargo, será necesario modificar la heterogeneidad transmural para poder modular en forma correcta la repolarización. Teniendo en cuenta ambos efectos, sería posible lograr una onda T monofásica y en el sentido correcto en todas las derivaciones. La inclusión de un torso modificaría la magnitud de la señal reconstruida mas no la tendencia de la misma que depende principalmente de la estructura del miocardio y de la secuencia de despolarización y repolarización.

7.3. Corazón isquémico

Esta sección está dedicada al estudio del corazón humano con isquemia aguda regional. El estudio se focalizará en una isquemia aguda regional causada por una oclusión de la arteria Circunfleja. El modelo contempla las heterogeneidades electrofisiológicas causadas por la isquemia, así como la existencia de la zona de lavado endocárdica no afectada por la isquemia. Se ha incorporado, también, heterogeneidad transmural en el modelo. La sección siguiente describe la caracterización del modelo de potencial de acción humano ante condiciones de isquemia y la adaptación de un modelo de corriente de potasio sensible al ATP, $I_{K(ATP)}$ heterogéneo a dicho modelo de potencial de acción humano. Las secciones subsiguientes presentan el modelo de corazón isquémico y los resultados más relevantes.

7.3.1. Caracterización del modelo de potencial de acción bajo condiciones de Isquemia

El primer paso para estudiar un corazón isquémico, o bajo isquemia aguda regional, es comprender los efectos que tienen sobre los mecanismos de conducción y la excitabilidad las condiciones de hiperkalemia, acidosis e hipoxia, presentes en el proceso de isquemia. En este sentido, se llevaron a cabo simulaciones unidimensionales empleando una versión modificada del modelo de potencial de acción cardíaco humano propuesto por ten Tusscher [116, 117]. El modelo fue completado con la formulación de la I_{KATP} descrita por Ferrero et al. [35] para contemplar los efectos de hipoxia. Se determinó la duración del potencial de acción (APD), el período refractario efectivo (ERP) y la velocidad de conducción (VC), para diferentes niveles de potasio extracelular (hiperkalemia), acidosis, e hipoxia. En hipoxia, se estudió una única situación.

Las condiciones de hiperkalemia fueron simuladas incrementando la concentración de $[K^+]_o$ desde 4,0 mmol/L a diferentes valores de acuerdo al grado de hiperkalemia. La hipoxia se incorporó mediante la activación parcial de los canales de I_{KATP} (un 0,55 % de su valor máximo) de tal manera que se induce un acortamiento de un 50 % en el APD, correspondientes a 10 minutos de isquemia en células epicardiales [127]. La acidosis se simuló variando la conductancia de las corrientes de sodio, I_{Na} , y calcio, $I_{Ca(L)}$ en un amplio rango, dependiendo del grado de severidad de la acidosis [101]. En el caso de acidosis, no se consideró el desplazamiento en el potencial de la cinética de la I_{Na} .

El protocolo de estímulo correspondió de un tren de diez estímulos básicos (S1) a intervalos de 1 seg, seguido de un extra-estímulo (S2) a diferentes intervalos separados 1 mseg, con la finalidad de determinar el periodo refractario efectivo (ERP). El APD se midió en el décimo estímulo básico, y se definió como el 90 % del tiempo de despolarización. El ERP se definió como el intervalo S1S2 más corto para el cual el estímulo S2 propaga a lo largo de la fibra. Los estímulos consistieron en pulsos rectangulares de 3ms de duración y una amplitud 1,5 veces el umbral diastólico.

La Figura 7.15 muestra la VC para condiciones de hiperkalemia, hiperkalemia + hipoxia (Figure 7.15a), y acidosis (Figure 7.15b). La figura muestra que las tres condiciones de isquemia reducen la VC. Sin embargo, el incremento en la concentración de $[K^+]_o$ tiene la influencia más marcada. Uno de los aspectos más interesantes es que el modelo no muestra “conducción supernormal” para valores de $[K^+]_o$ cer-

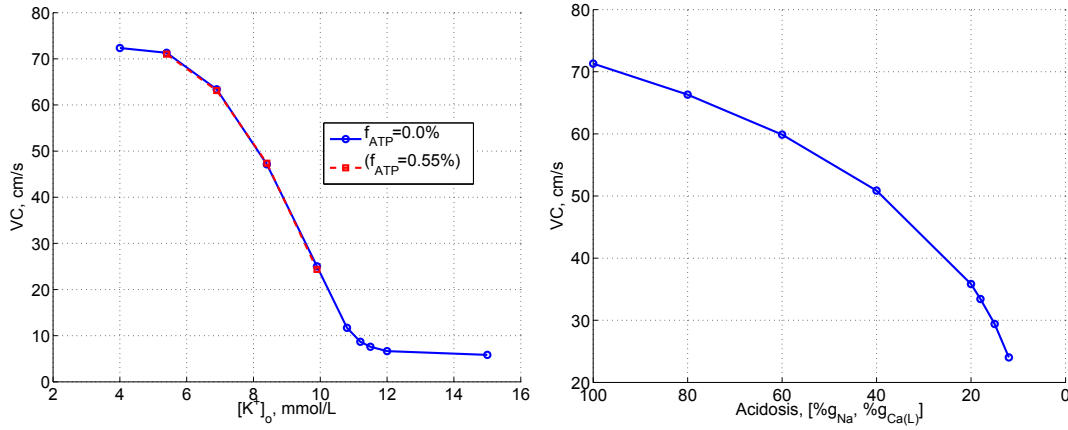


Figura 7.15: Efecto de las condiciones de ischemia en la velocidad de conducción. Las tres condiciones de ischemia fueron aplicadas con diferentes niveles de severidad, excepto para la anoxia donde se consideró una única condición para diferentes niveles de hiperkalemia.

canos a valores fisiológicos, un hecho observado en otros modelos de potencial de acción [101]. Los resultados también muestran que la hipoxia no afecta de manera significativa a la conducción bajo condiciones de hiperkalemia. Sin embargo, la hipoxia adelanta la aparición del bloqueo de conducción con respecto a las condiciones puramente hiperkalémicas ($[K^+]_o = 10$ mmol/L para hipoxia+hiperkalemia contra $[K^+]_o > 15$ mmol/L para condiciones puramente hiperkalémicas). Por su parte, la acidosis decrece la conducción de manera monotonía. A un 60 % de reducción de I_{Na} e $I_{Ca(L)}$, la VC decrece un 28,7 %, de 71,3 cm/s a 50,9 cm/s, obteniéndose bloqueo total para una reducción de un 90 % en ambas I_{Na} e $I_{Ca(L)}$.

La Figura 7.16 muestra los resultados del APD y ERP para la célula epicardial únicamente (un comportamiento similar se observa para células endocardiales y tipo M). La Figure 7.16a muestra el APD del último estímulo básico para diferentes grados de hiperkalemia. Las líneas sólidas corresponden a condiciones hiperkalémicas únicamente ($I_{KATP} = 0$), mientras que las líneas a trazos corresponden con la condición de hiperkalemia + hipoxia. La Figure 7.16b muestra el APD y ERP bajo condiciones de acidosis.

La Tabla 7.3 muestra los valores de ADP y ERP para los tres tipos celulares

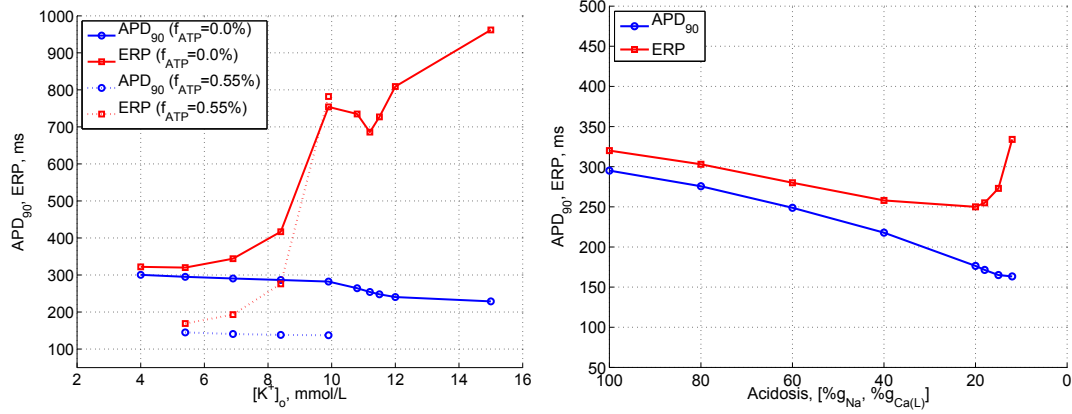


Figura 7.16: a) APD y ERP para diferentes niveles de hiperkalemia. La línea sólida corresponde a la condición de normoxia, y la línea a trazos a la condición de hipoxia. b) APD y ERP para diferentes niveles de acidosis.

bajo las tres condiciones estudiadas y graficadas en la Figura 7.16.

Los resultados demuestran que todos los componentes de isquemia causan refractariedad por post-repolarización. Para el caso de hiperkalemia e hiperkalemia+hipoxia, la diferencia entre el APD y el ERP permanece aproximadamente constante para $[K^+]_o \leq 7$ mmol/L, incrementándose esta diferencia rápidamente para $[K^+]_o > 7$ mmol/L. Sin embargo, esta diferencia crece más rápidamente para el caso de hiperkalemia+hipoxia, hasta alcanzar el bloqueo en la conducción para valores de $[K^+]_o$ cercanos a 10,0 mmol/L. Bloqueo en la conducción a estos valores de $[K^+]_o$ bajo condiciones de isquemia aguda regional han sido observados experimentalmente en cerdos [24]. Hay que destacar también que, para estos valores de $[K^+]_o$, el ERP para la condición de hipoxia es mayor que para la condición de normoxia. Para la condición de normoxia, el ERP muestra un comportamiento no lineal con el $[K^+]_o$. Esto se debe a que el mecanismo de conducción y excitación pasa de estar sostenido por sodio a estar sostenido por la corriente de calcio. Este fenómeno ha sido también observado (experimentalmente y teóricamente) en el modelo de cobayas [71, 101, 102], pero no de una manera tan determinante como el observado en el modelo de cardiomicito humano. Por su parte, la condición de acidosis también incrementa el ERP de manera significativa para reducciones en I_{Na} e $I_{Ca(L)}$ por encima de un 60 %,

$[K^+]_o$	Normoxia			Hipoxia			%g	Acidosis		
	ENDO	MID	EPI	ENDO	MID	EPI		ENDO	MID	EPI
5.4	296	375	295	149	151	145	80	277	340	276
	322	401	320	174	175	169		305	369	303
6.9	292	366	291	145	146	141	60	252	295	249
	345	420	344	199	201	193		284	327	280
8.4	288	360	287	142	144	138	40	221	236	218
	419	495	417	280	292	276		261	278	258
9.9	284	353	282	140	145	137	20	179	185	176
	750	870	754	776	890	782		252	262	250
11.2	257	304	254	-	-	-	12	165	175	163
	656	754	686	-	-	-		334	361	334

Tabla 7.3: Valores de ADP (valor superior) y ERP(valor inferior) en mseg para los tres tipos celulares para las tres condiciones de isquemia estudiadas. Los valores para $[K^+]_o$, han sido limitados hasta aquellos valores en los que no ocurre el bloqueo debido a la hipoxia.

obteniéndose bloqueo en la conducción para reducciones en la conductancia de un 90 %. Sin embargo, valores de acidez para los que se alcanza este nivel de reducción no son fisiológicos, por lo que podemos concluir que la acidosis en general no juega un papel tan determinante como lo son la hiperkalemia y la hipoxia.

7.3.2. Adaptación de la corriente de I_{KATP} a la heterogeneidad

Uno de los aspectos más importantes al simular el corazón isquémico es la incorporación de la corriente de repolarización sensible al ATP, I_{KATP} . Los canales K_{ATP} han sido investigados en diversas regiones del corazón incluyendo el ventrículo, la aurícula, así como los nodos sinoauricular y atrioventricular. Sin embargo, los datos experimentales disponibles sobre el comportamiento de la corriente I_{KATP} en diferentes capas de tejido ventricular es muy escasa, y en el caso de tejido humano, inexistente. Furukawa et al [43] caracterizó los canales de K_{ATP} en células aisladas del endocardio y epicardio en gato. Los experimentos de Furukawa et al. [43] sugieren

que la probabilidad de apertura de los canales K_{ATP} se reduce con la concentración de $[ATP]_i$ para ambos tipos de células. Sin embargo, la concentración de $[ATP]_i$ que produce un bloqueo del 50 % en los canales es aproximadamente 4 veces menor en endocardio que en epicardio. Observaciones similares han sido hechas por Light et al. [75] en conejo, y por Nichols et al. [84] y Weiss et al. [127] en epicardio de cobaya.

La Figura 7.17 muestra resultados experimentales correspondientes a la probabilidad de apertura del canal K_{ATP} para diferentes tipos de células en diversas especies animales. Esta Figura muestra una mayor asociación de los datos con respecto al tipo de célula que con respecto a la especie involucrada. En otras palabras, los datos sugieren una baja especificidad a especie para este tipo de canales podría ser razonable, aunque si que una alta diferenciación hacia el tipo celular. Esta hipótesis se ha tomado como base para hacer la adaptación del modelo de I_{KATP} de Ferrero et al., [35] para cobayas al modelo de potencial de acción humano de ten Tusscher. Cabe mencionar que una hipótesis similar ha sido hecha en el trabajo de Michailova et al. [81] en el desarrollo de un modelo heterogéneo de I_{KATP} para conejo. Por estas razones se decidió ajustar las curvas de f_{ATP} para el modelo humano a aquellas encontradas para otras especies animales.

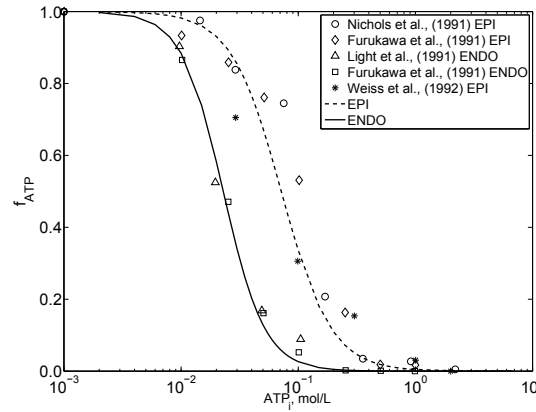


Figura 7.17: Fracción de canales abiertos para los diferentes modelos celular y diferentes especies animales. Las líneas han sido colocadas para facilitar la visualización

De esta manera, el procedimiento seguido consistió en modificar la formulación

de f_{ATP} del modelo de Ferrero et al. [35] con la finalidad de ajustar los datos de la Figura 7.17 para los diferentes tipos celulares. La conductancia máxima del canal fue ajustada a fin de que los efectos de la I_{KATP} sobre el potencial de acción se ajusten a las observaciones experimentales de Furukawa et al., [43] (una reducción de un 50 % en el APD en condiciones de hipoxia e hiperkalemia para el epicardio y de un 10 % para el endocardio). Para el caso de mid-miocardio, no existen datos experimentales sobre el comportamiento de los canales K_{ATP} de este tipo celular en ninguna especie animal. Para este caso se decidió ajustar el valor de f_{ATP} de tal manera que se obtuviese la misma reducción en el APD_{90} que en las células del epicardio sin modificar la conductancia máxima del canal. Sin embargo Gima y Rudy [47] sugieren que el la constante de semi-inhibición del canal (K_m , ver más adelante para su significado) en el mid-miocardio es aproximadamente un 50 % menor que en el epicardio, hipótesis adoptada en el trabajo de Michailova et al. [81]. Finalmente, para todos los modelos celulares, a valores fisiológicos de $[ATP]_i$ y $[ADP]_i$ la duración del potencial de acción y potencial de reposo no deberían de verse afectados por la activación de la corriente I_{KATP} .

El modelo de I_{KATP} desarrollado por Ferrero et al.[35], ha sido ligeramente modificado a la forma

$$I_{KATP} = g_0 \left(\frac{[K_o^+]}{5,4} \right)^{0,24} f_M f_N f_T f_{ATP} (V - E_K), \quad (7.2)$$

donde g_0 define la conductancia máxima del canal en ausencia de Na^+ , Mg^{2+} y ATP , $[K^+]_o$ es la concentración de potasio extracelular, f_M , f_N y f_T son factores de corrección, f_{ATP} es la fracción de canales abiertos (corriente relativa), V es el potencial de membrana, y E_K es el potencial de inversión del canal. La fracción de canales abierto, o corriente relativa, viene dada por la siguiente expresión

$$f_{ATP} = \frac{1}{1 + ([ATP]_i / K_m)^H}, \quad (7.3)$$

donde $[ATP]_i$ es la concentración de ATP intracelular y K_m (en $\mu\text{mol/L}$) y H (-) vienen dados como

$$K_m = \alpha(35,8 + 17,9[ADP]_i^{0,256}), \quad (7.4)$$

$$H = 1,3 + 0,74\beta \exp(-0,09[ADP]_i), \quad (7.5)$$

donde $[ADP]_i$ es la concentración de ADP intracelular en $\mu\text{mol/L}$, y α , β son constantes de ajuste introducidas para tomar en cuenta la heterogeneidad celular. Los valores de α y β se obtuvieron a partir del ajuste de los datos de la Figura 7.17. Por su parte, para ajustar g_0 , se aplicaron protocolos de estímulo estándar en el modelo celular para determinar la duración del potencial de acción en condiciones normales y patológicas. El protocolo de estimulación seguido en las pruebas fue el de aplicar 10 estímulos de -14 mA por 2 ms a una frecuencia de 1Hz. La duración y amplitud del potencial de acción, velocidad de despolarización y potencial de reposo fueron medidos en el estímulo 10 tras el cual se ha supuesto el modelo alcanza valores estacionarios. Los valores fisiológicos y patológicos de $[K^+]_o$, $[ATP]_i$ y $[ADP]_i$ adoptados en el ajuste de g_0 se muestran en la Tabla 7.4

Condición	$[K^+]_o$ mmol/L	$[ATP]_i$ mmol/L	$[ADP]_i$ $\mu\text{mol/L}$
Normoxia	5.4	6.8	15.0
Isquemia	9.9	4.6	99.0

Tabla 7.4: Valores de concentraciones iónicas en condiciones normales e isquémicas empleadas en las simulaciones

La Tabla 7.5 resume los valores de los parámetros obtenidos en el ajuste del modelo, así como los valores de duración del potencial de acción en condiciones normales y de anoxia+hiperkalemia. La tabla también muestra el valor de la duración del potencial de acción sin la activación de la corriente I_{KATP} . La conductancia máxima de la Tabla 7.5 corresponde a un valor de $p_0 = 0,15$ en el modelo original de Ferrero et al. [35]. Por su parte, los parámetros α y β están relacionados con el ajuste de la curva de f_{ATP} como función del $[ATP]_i$ para valores de $[ADP]_i$ fisiológicos encontrados experimentalmente. En particular, el valor de β se ajustó con la finalidad de que para valores fisiológicos de $[ATP]_i$ y $[ADP]_i$, el APD fuese el mismo que se obtiene en el caso de inactivación de la I_{KATP} en condiciones fisiológicas. En general, el ajuste es bastante bueno y los valores de APD_{90} predichos por el modelo en condiciones normales y de anoxia + hiperkalemia son razonables y van de acuerdo a las observaciones experimentales de Furukawa et al. [43] en endocardio y epicardio.

La Figura 7.18 muestra la variación de f_{ATP} con $[ATP]_i$ ($[ADP]_i = 15,0 \mu\text{mol/L}$)

Tipo de Célula	Parámetros			I_{KATP} activa		I_{KATP} inactiva
	g_0 mS	α -	β -	APD_{90}^{Nor} ms	APD_{90}^{Isq} ms	APD_{90}^{Nor} ms
EPI	2,01	1,0	6,0	294,2	148,6	294,6
ENDO	1,92	0,32	6,0	294,0	257,4	294,0
MID	2,01	0,86	6,0	374,8	189,2	375,2

Tabla 7.5: Parámetros modificados de la corriente I_{KATP} para los diferentes modelos de célula y valor de la duración del potencial de acción en condiciones normales e isquémicas obtenidos con el modelo

para los diferentes tipos de células junto a resultados experimentales reportados en diferentes especies animales. Cabe destacar que para el caso del mid-miocardio, si se sigue la hipótesis de Gima y Rudy [47], la curva de f_{ATP} para el mid-miocardio queda desplazada a la izquierda de aquella mostrada en la figura 7.18 con $\alpha = 0,5$ y $APD_{90} = 265,6$ ms (reducción de un 30 % en el APD), con un comportamiento más cercano al de las células endocardiales.

7.3.3. Modelo de corazón isquémico

En el modelo geométrico de corazón humano descrito en las secciones anteriores se definió una zona isquémica correspondiente a la oclusión de la arteria Circunfleja. El origen de la zona afectada fue definido con la colaboración de clínicos del grupo de cardiología del Hospital Clínico de Valencia. La geometría de la zona isquémica se definió de acuerdo a la descrita en el capítulo anterior, distinguiendo una zona central y una zona normal, con una zona de borde entre ambas. Para el caso el corazón humano, en lugar de definir una geometría idealizada, la geometría de la zona isquémica se definió a partir de la solución de un problema de reacción difusión en el corazón, cuya ecuación viene dada como:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla(\mathbf{D} \cdot \nabla u) - Au(u - 1,0) \left(u - \frac{u_{th}}{u_p} \right), \quad (7.6)$$

donde, $0 \leq u \leq 1$, \mathbf{D} es un tensor de difusión de segundo orden, y A , u_{th} , y u_p son parámetros. La ecuación (7.6) está sujeta a condiciones de contorno de flujo

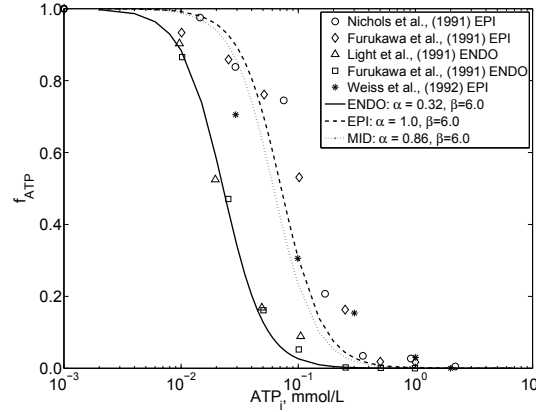


Figura 7.18: Fracción de canales abiertos para los diferentes modelos celular del modelo ajustado. Se han dibujado también los resultados experimentales en otras especies animales

nulo (condiciones de Neumann homogéneas). La solución de (7.6) es un frente que se propaga en el tiempo, con la solución u variando entre 0 y 1. Los parámetros presentes en (7.6) fueron fijados en: $A = 5,764$ 1/min, $u_{th} = 0,13$, y $u_p = 1,0$, y el tensor \mathbf{D} se definió como transversalmente isótropo, con conductividades en la dirección de la fibra de $D_L = 0,1$ cm²/min y $D_T = 0,025$ cm²/min, manteniendo la misma razón de anisotropía que para las simulaciones electrofisiológicas ya que se supone que la difusión ocurre a lo largo de las fibras musculares. Estos parámetros dan como resultado que el frente se propague a una velocidad aproximada de 0,35 cm/min. Bajo estas condiciones, en un corazón humano, tras ocluir la Circunfleja, se tiene una zona isquémica de cerca de 7,5 cm de diámetro a los 10 min de isquemia, en conformidad con los resultados reportados por Coronel et al., [24] en corazón de cerdo. De esta manera, el valor de u producto de la simulación ha sido utilizado para definir las diferentes zonas de la isquemia aguda regional, con $u = 1$ indicando la zona central (ZC), $u = 0$ indicando al zona normal (ZN), y los valores intermedios determinando la zona de borde. La Tabla 7.6 resume los valores de los parámetros electrofisiológicos modificados dentro de la zona isquémica. La concentración de $[K^+]_o$ en la zona central, corresponde a los valores obtenidos por Coronel et al., [24] en corazones de cerdo para 10 minutos de isquemia, un valor muy cercano al

correspondiente a bloqueo total dentro del tejido isquémico (también observado en el trabajo de Coronel). Los valores de la máxima conductancia de las corrientes de sodio y calcio tipo L corresponden a reducciones del 25 % con respecto al valor normal, mientras que los valores de ATP_i y ADP_i han sido adoptados a partir de estudios previos en modelos de cobayas [37].

Parámetro	Normal	Isquémico
$[K^+]_o$, [mmol/L]	5,4	9,9
g_{Na} , [μA]	14,84	11,13
g_{CaL} , [μA]	$3,98 \cdot 10^{-5}$	$2,92 \cdot 10^{-5}$
ATP_i , [$\mu mol/L$]	6,80	4,60
ADP_i , [mmol/L]	1,50	99

Tabla 7.6: Parámetros de isquemia utilizados en la simulación numérica.

La Figura 7.19 muestra un detalle de la zona isquémica obtenida en el corazón humano considerado en este estudio donde se detallan las heterogeneidades electrofisiológicas. La distribución de ADP_i no se muestra en la figura; sin embargo, es similar a la correspondiente a la de ATP_i .

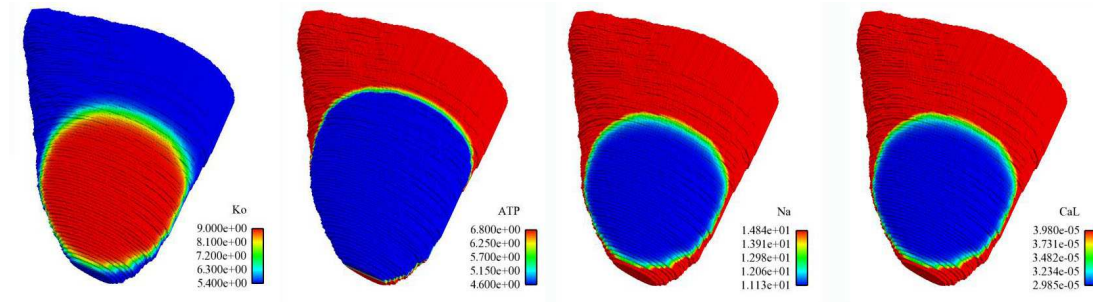


Figura 7.19: Heterogeneidad electrofisiológica en el corazón con isquemia aguda regional. La distribución del ADP_i es similar a la mostrada para el caso del ATP.

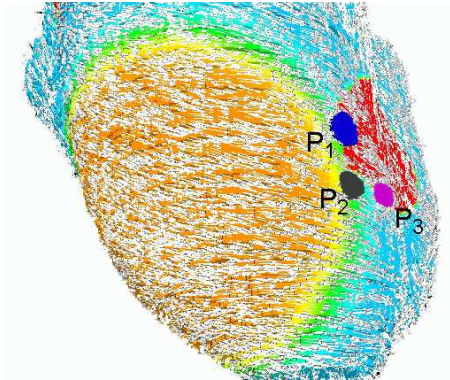


Figura 7.20: Localización de los focos ectópicos para las simulaciones del corazón isquémico. El punto P_1 se localiza en la zona que primero despolariza dentro de la zona isquémica. Los puntos P_2 y P_3 se localizan dentro de la zona de borde y en las proximidades de la misma respectivamente, alineados con la dirección de las fibras en el epicardio de la zona isquémica.

7.3.4. Protocolo de estimulación

En el estudio del corazón isquémico se siguió un protocolo S1S2. El intervalo S1 correspondió a un tren de cinco estímulos aplicados cada 800 mseg (equivalente a 75 latidos por minuto) en las cuatro zonas descritas anteriormente y mostradas en la Figura 7.7. Este tren de estímulos tiene como finalidad estabilizar el comportamiento de las compuertas del modelo electrofisiológico en la zona isquémica. Tras llevar a cabo el preconditionado del tejido, y con la finalidad de observar los patrones resultantes, así como la aparición de actividad reentrante en el miocardio, se aplicaron estímulos ectópicos en tres zonas diferentes cercanos a la zona de borde, a diferentes intervalos de acoplamiento (CI): 418, 422 y 428 mseg. La Figura 7.20 muestra los tres focos ectópicos analizados junto a la orientación de fibras en la zona de isquemia. El punto P_1 se localiza en la zona que primero despolariza dentro de la zona isquémica durante una estimulación normal. Los puntos P_2 y P_3 se localizan dentro de la zona de borde y en las proximidades de la misma respectivamente, alineados con la dirección de las fibras en el epicardio de la zona isquémica.

En las simulaciones previas solo se estudió el efecto del estímulo ectópico sobre la actividad reentrante en el endocardio. Para el caso del tercer foco ectópico, el estímulo ectópico fue seguido de dos estímulos aplicados a intervalos de 750 mseg

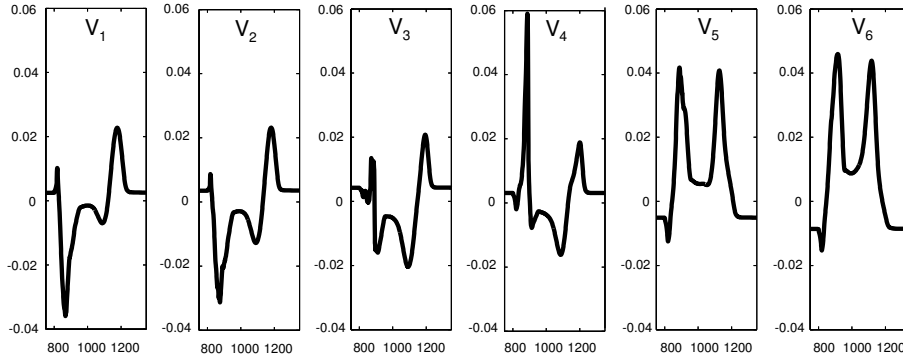


Figura 7.21: ECG en todas las derivaciones precordiales para el corazón isquémico (EPI=22 %, MID=71 %, ENDO=7 %). Quinto estímulo normal.

(equivalente a 80 pulsaciones por minuto) para observar la capacidad de recuperación del corazón o la vulnerabilidad de generar una fibrilación ventricular por la colisión entre los estímulos sinusales normales y los frentes de onda reentrantes. En todos los estímulos se empleó un corriente de estímulo en cada punto de 60 mA aplicada en pulsos de 2 mseg de duración.

7.3.5. Resultados

Tras la aplicación del estímulo S1, los patrones de despolarización obtenidos muestran una propagación con velocidad de conducción deprimida a través de la zona isquémica, y con una conducción normal en la zona de lavado (no mostrado). Las simulaciones muestran también un rápida adaptación del modelo a las condiciones isquémicas que no solo se refleja en el patrón de despolarización y repolarización, pero también a nivel del ECG donde se observa la elevación del segmento ST en las derivaciones V5 y V6, típico de una zona isquémica aguda regional epicardial [67] (ver Figura 7.21).

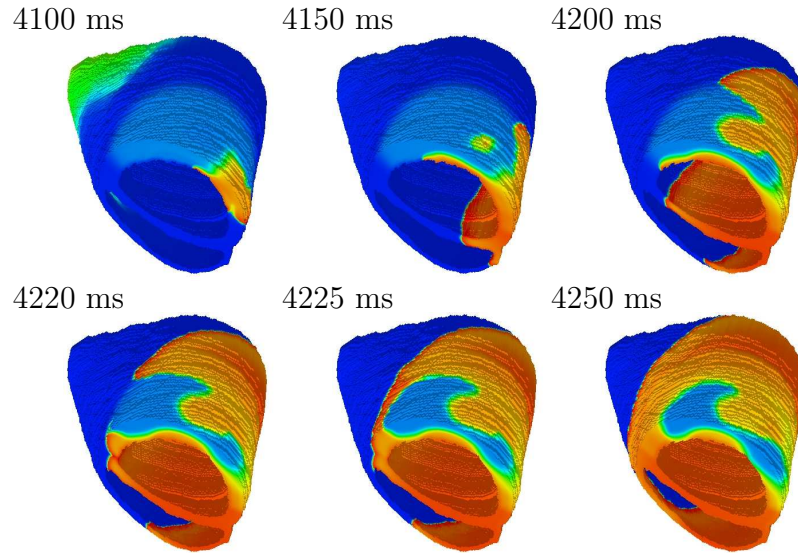


Figura 7.22: Patrón de despolarización transmural para el punto P_3 (EPI=22 %, MID=71 %, ENDO=7 %). Ectópico con CI=418 ms.

Para los diferentes focos ectópicos investigados se obtuvo bloqueo en la zona de borde, cercana a la zona central con la onda de despolarización envolviendo la zona isquémica a la altura de la zona de borde, y con patrones de despolarización similares para las tres localizaciones de estímulo. Las Figura 7.23 y la Figura 7.24 muestran la secuencia de despolarización al aplicar el estímulo ectópico en el punto P_3 para un CI de 418 mseg y 428 mseg respectivamente. Cabe destacar que en todos los casos en los que se produjo conducción retrógrada dentro de la zona isquémica, la misma se produjo en el epicardio y a lo largo de las fibras.

Para el rango de CI estudiado, siempre tuvo lugar una actividad reentrante no sostenida y con patrones de despolarización diferentes, especialmente al final del período de conducción retrógrada. Para los casos de CI=418 mseg y CI=428 mseg, la excitación ectópica es bloqueada en la zona isquémica con el frente de despolarización envolviendo la totalidad de la misma para reentrar nuevamente realizando una conducción retrógrada en el epicardio a lo largo de las fibras, mientras el mid-miocardio se mantiene en período refractario y el endocardio conduce normalmente debido a la presencia de la zona de lavado (no isquémica) tal y como se muestra en la Figura 7.22. Sin embargo, para el caso de CI=428 mseg, el frente retrógrado no

logra salir de la zona isquémica al final de la conducción retrógrada. Al contrario, el frente se transforma en un rotor que se propaga dentro de la zona isquémica y eventualmente decae al encontrar zonas inexcitables dentro del período refractario.

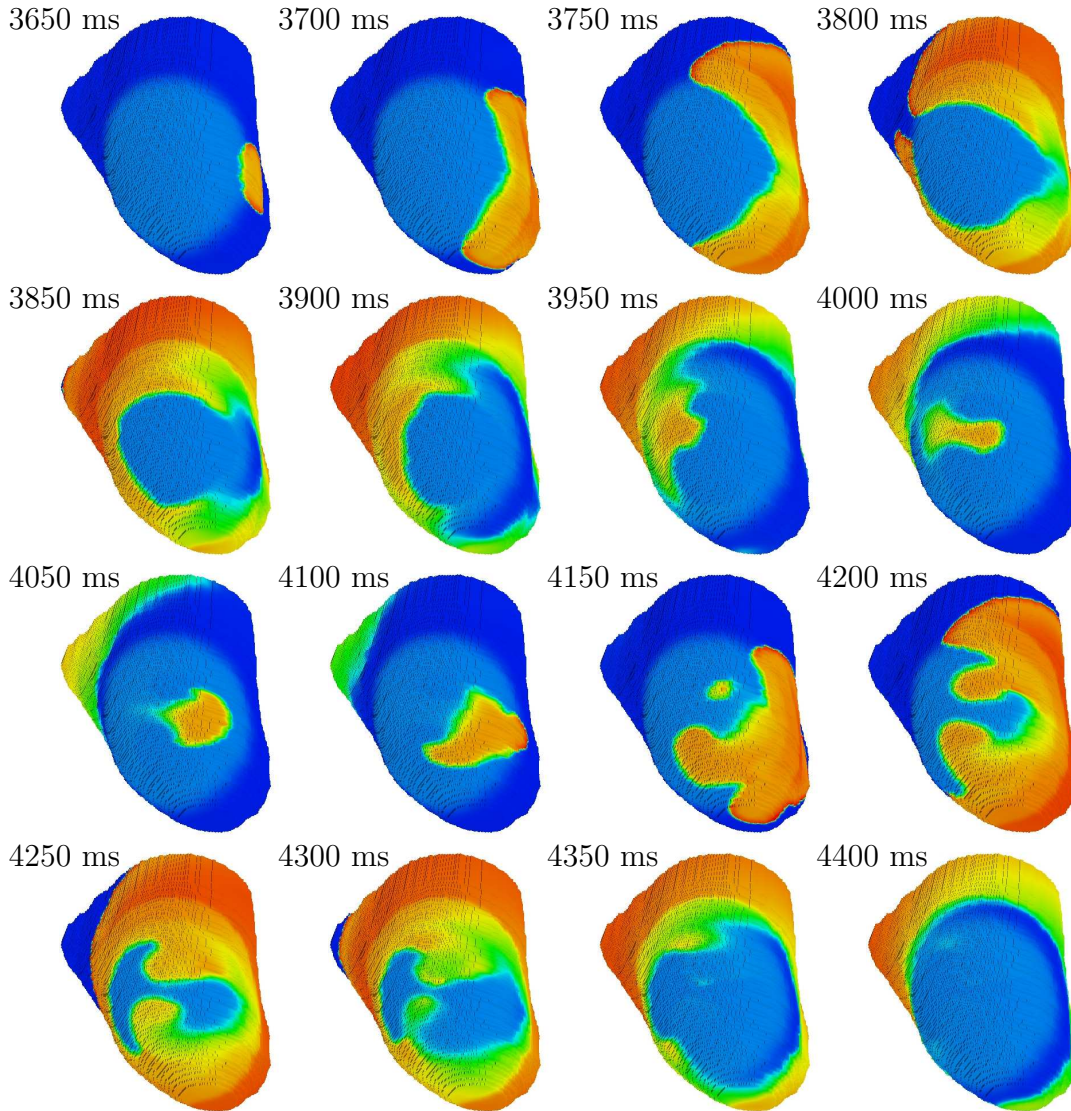


Figura 7.23: Potencial a distintos tiempos para la relación de EPI=22 %, MID=71 %, ENDO=7 %. Ectópico con CI=418ms

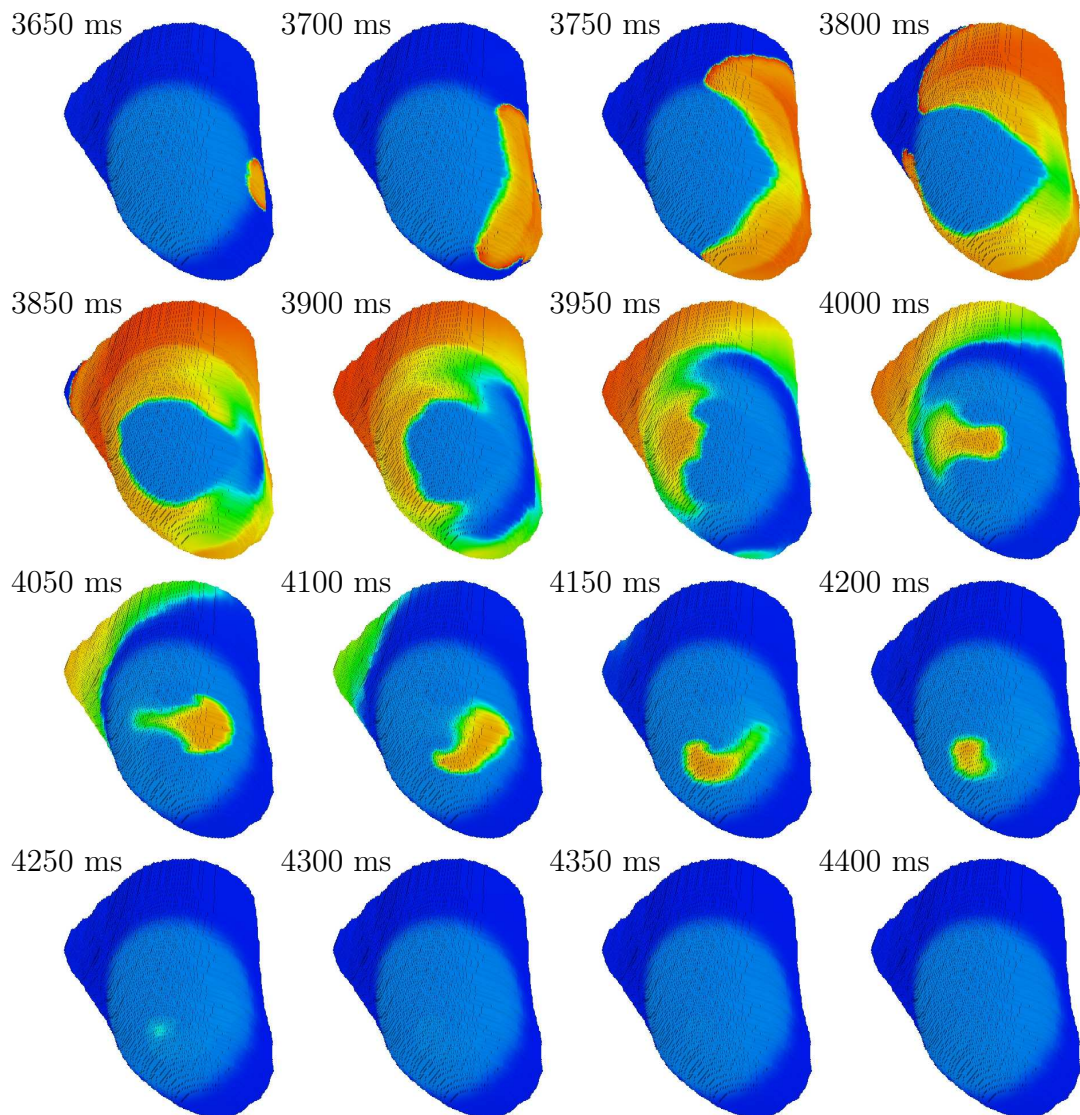


Figura 7.24: Potencial a distintos tiempos para la relación de EPI=22 %, MID=71 %, ENDO=7 %. Ectópico con CI=428ms

Para el caso de CI=418 mseg, el frente que propaga en conducción retrógrada logra atravesar la zona isquémica reexcitando nuevamente los ventrículos y completando la figura de ocho. La Figura 7.22 muestra esta situación. A los 4100 mseg, el

frente reentrante sale de la zona isquémica reexcitando el ventrículo nuevamente. Esta nueva excitación se propaga alrededor de la zona isquémica, a lo largo de la zona de borde, como en el caso de la excitación ectópica, así como a través del endocardio. La excitación del endocardio se propaga rápidamente envolviendo la zona isquémica por la zona subendocárdica (secuencia a los 4100 mseg). Adicionalmente, este frente excita el tejido del midmiocardio que había permanecido inactivado durante la conducción retrógrada y que ha salido del período refractario (Figura 7.23 secuencias 4000-4100 mseg), manifestado esta actividad en la zona central de la zona isquémica (Figura 7.23 secuencia 4150 mseg). La despolarización subendocárdica, causa, por otro lado, el cierre prematuro del circuito alrededor de la zona isquémica (Figura 7.23 secuencia 4300 mseg) que previene que la actividad reentrante se perpetúe dentro de la zona isquémica, ya que el frente se encuentra con tejido inexcitable dando lugar a un doble bloqueo y el cese de la actividad eléctrica.

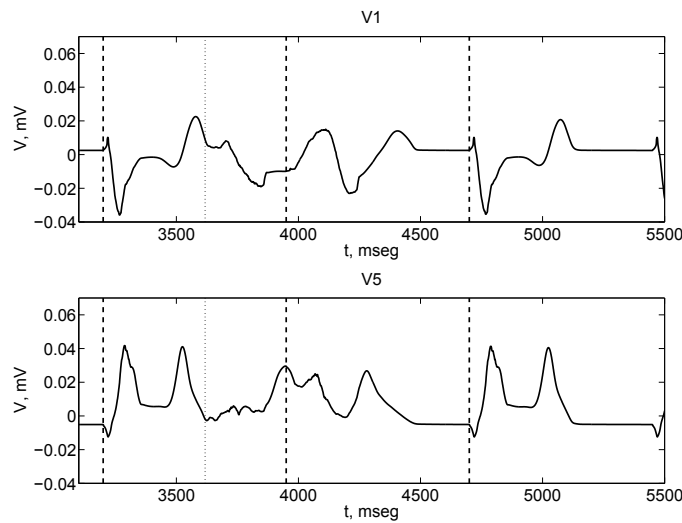


Figura 7.25: ECG en derivaciones V1 y V5. Ectópico con CI=418 ms con estímulo normal a los 3950 ms

Las secuencias descritas anteriormente corresponde a la actividad generada por un foco ectópico en ausencia de una excitación continuada del ritmo del corazón. En la realidad, la actividad ectópica se superpone al ritmo normal del corazón lo

que da lugar a complejas interacciones eléctricas que se reflejan en el ECG y en los patrones de despolarización del corazón. La Figura 7.26 muestra una secuencia de despolarización del corazón con isquemia aguda regional sujeto a un ritmo de 75 a 80 pulsaciones por minuto y tras sufrir una excitación ectópica con un intervalo de acoplamiento de $CI=418$ mseg. Como se puede observar en la figura, el frente reentrante de la zona isquémica colisiona con el frente proveniente del ritmo normal. Cabe destacar que para este caso, debido a el foco ectópico, solo uno de los cuatro puntos de excitación, el correspondiente a la región paraseptal anterior (Figura 7.7), ha logrado excitarse debido a que el resto de las zonas se encontraban en período refractario. Los patrones de despolarización resultantes son similares a los mostrados en la Figura 7.23, solo que adelantados en tiempo (cerca de 50 mseg), lo que da como consecuencia que se produzca un segundo bloqueo del frente previniendo la reentrada en la zona isquémica. La consecuencia final en este caso es que el corazón recupera su ritmo normal patológico tal y como lo refleja la señal de ECG de las derivaciones V1 y V5 en la Figura 7.25.

7.3.6. Discusión

Los resultados principales de las simulaciones realizadas y descritas en párrafos anteriores pueden resumirse en los siguientes puntos:

1. Como consecuencia de la aplicación del extraestímulo que da lugar al latido ectópico, se inicia la actividad reentrante en todos los casos ensayados. Dicha actividad reentrante se corresponde con un patrón de figura de ocho en algunos casos, mientras que en otros se asemeja a un rotor.
2. La actividad reentrante iniciada en los primeros instantes tras la aplicación del extraestímulo cesa por completo en todos los casos estudiados, debido a su interacción con los frentes de onda que emergen desde la zona de lavado no isquémica.

En los trabajos experimentales clásicos de Janse y colaboradores [63, 64], los focos ectópicos que dan lugar a la actividad reentrante se encontraron en la zona normal más próxima a la zona de borde, y por esa razón hemos situado en ese lugar el foco en nuestras simulaciones. El mecanismo exacto responsable de la aparición del extraestímulo es todavía debatido; según algunas teorías, éste podría originarse en las terminaciones de las fibras del Purkinje en el plano subendocárdico [65],

aunque Janse advierte que no se observaron diferencias entre los tiempos de activación endocárdicos y epicárdicos [63], de modo que puede pensarse que la zona del miocardio donde se localiza el foco de extraestímulo tiene carácter transmural. Otras teorías sugieren que el foco de extraestímulo podría deberse a la aparición de post-despolarizaciones tempranas (EADs) o postdespolarizaciones tardías (DADs), mientras que el mismo Janse sugiere que los focos podrían deberse a las corrientes de lesión [63]. En nuestro trabajo no se intentó arrojar luz sobre esta controversia, por lo que los diferentes focos de extraestímulo se simularon mediante la simple estimulación directa y externa de las células de una determinada zona (marcadas con círculos en la Figura 7.20).

Así como la cuestión del origen del foco de extraestímulo no se ha abordado, sí se han pretendido investigar los factores que influyen sobre la aparición o no de actividad reentrante y la autoperpetuación de ésta en caso de que aparezca. Si el intervalo de acoplamiento (CI) del extraestímulo es demasiado pequeño, no se obtiene actividad reentrante (como era de esperar), al estar todavía refractario el tejido normal (no mostrado). Por el contrario, si el CI es demasiado grande, no se produce bloqueo en la zona isquémica y tampoco se obtiene actividad reentrante (no mostrado). Sólo CIs intermedios (dentro de la ventana vulnerable) son capaces de generar actividad reentrante.

Cuando ésta se inicia, puede dar lugar a dos patrones diferentes. En unos casos, el patrón de reentrada inicial corresponde a una figura de ocho (ver Figuras 7.24 y 7.26), de un modo similar a lo que se observa en las simulaciones 2D (ver Figura 4.9) y 3D en paralelepípedo (ver Figura 6.4). El mecanismo de génesis de la reentrada es similar al caso 2D: el frente de onda se bloquea al tratar de invadir la zona central isquémica en sentido anterógrado, mientras que es capaz de rodear la zona isquémica utilizando tejido normal, reinvadiendo a continuación la zona isquémica en sentido retrógrado dando lugar así a un primer ciclo de reentrada. Sin embargo, en el caso del paralelepípedo 3D la reentrada se gesta, mediante un mecanismo similar al descrito, en un plano midmiocárdico y no en la superficie epicárdica. De hecho, en la Figura 6.4 no se observa actividad reentrante en el epicardio, asemejándose la actividad eléctrica que sigue a la aplicación del extraestímulo a una actividad focal que, sin embargo, está originada por una entrada que ocurre dentro de la pared. Esto se discutió con detalle en el capítulo correspondiente.

En las simulaciones de las Figuras 7.24 y 7.26, por el contrario, la figura de ocho sí se observa en el epicardio. De hecho, el análisis de la actividad transmural

muestra que el plano midmiocárdico no es estimulado en primera instancia como consecuencia de la aplicación del extraestímulo debido al hecho de que las células M que pueblan dicho plano están refractarias en el momento en el que el frente de onda intenta invadir el plano midmiocárdico. Sin embargo, las células del subendocardio y el subepicardio sí están excitables, debido a la menor duración de su APD (y, por ende, del período refractario). El hecho de que esto no ocurra en las simulaciones en paralelepípedo 3D (Figura 6.4) no es relevante, y se debe únicamente al hecho de que en aquel modelo de tejido no existían células M (todo el tejido se consideró homogéneo).

En otros casos (como por ejemplo el mostrado en la Figura 7.24), el patrón del primer ciclo de reentrada es un rotor único y no una figura de ocho. En efecto; aunque la actividad eléctrica rodea la zona isquémica tras el bloqueo anterógrado utilizando dos caminos especulares (fotogramas correspondientes a los instantes 3750 ms a 3950ms de la Figura 7.24), uno de los brazos de la incipiente figura de ocho se bloquea al intentar invadir retrógradamente la zona isquémica (fotograma correspondiente al instante 4100ms de la Figura 7.24), por lo que el único brazo superviviente (el inferior) inicia un rotor único (fotogramas correspondientes a los instantes 4100 ms y 4150ms). Sin embargo, el rotor no es capaz de perpetuarse y es definitivamente bloqueado instantes más tardes (fotograma del instante 4250ms).

Ambos patrones descritos (inicio de la reentrada en figura de ocho y en rotor, respectivamente) se corresponden con los patrones observados experimentalmente por Janse y colaboradores en corazones de conejo [63, 64]. Por ejemplo, en la Figura 3 de la referencia [64] se observa claramente una figura de ocho (paneles A y B), uno de cuyos brazos se bloquea de forma similar a como lo hace nuestra simulación de la Figura 7.24, mientras que 1 segundo más tarde la reentrada se sostiene en forma de rotor de un único brazo (panel X). Por otro lado, en la Figura 8 de la referencia [63] se observan figuras de ocho en algunos instantes (panel 31 y 32), uno de cuyos brazos de nuevo se bloquea (panel 32).

Sin embargo, a diferencia de los casos experimentales de Janse descritos (y de otros existentes en la literatura), ninguno de los casos estudiados dio lugar a actividad reentrante autosostenida. En todas las simulaciones realizadas (que corresponden a tres localizaciones distintas del foco de extraestímulo y a seis CIs diferentes), la incipiente actividad reentrante no duró más de tres ciclos (ver, por ejemplo, las Figuras 7.23 7.24 y 7.26). La razón principal de la terminación de las reentradas radica en el hecho de que la zona de “lavado” (esto es, no isquémica) del endocar-

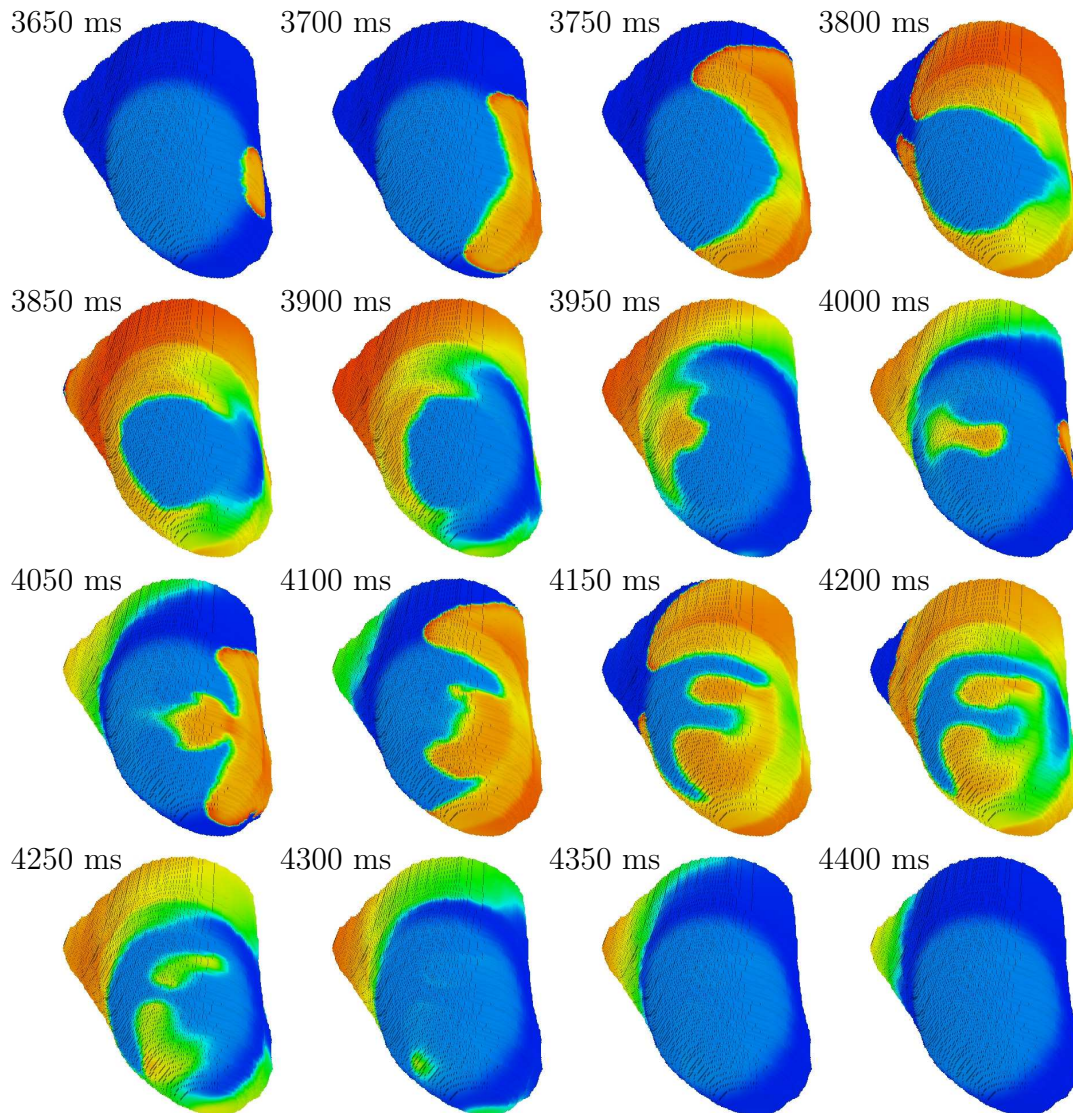


Figura 7.26: Potencial a distintos tiempos para la relación de EPI=22 %, MID=71 %, ENDO=7 %. Ectópico con CI=418 ms con estímulo normal a los 3950 ms

dio mantiene una actividad eléctrica no deprimida que termina por re-emerger en el epicardio, colisionando con los frentes de onda reentrantes y terminando con la

actividad eléctrica que había sido inducida por el foco de extraestímulo.

En efecto; el modelo de isquemia construido incluye una zona de borde subendocárdica que no está afectada por la isquemia. La existencia de esta zona “lavada” fue puesta de manifiesto en los experimentos de Wilensky y colaboradores [130]. Estos investigadores observaron que los potenciales de acción de la zona endocárdica en septum de conejo no tenían características isquémicas, aun cuando la preparación se sometía a condiciones de isquemia regional mediante la ligadura de las arterias coronarias. La inmunidad de una capa subendocárdica de unas 500 micras de espesor a las condiciones isquémicas se justifica por el contacto directo del endocardio con la solución Tyrode (con la sangre, en condiciones *in vivo*), lo que hace que las células endocárdicas de esta capa tengan garantizado el suministro de oxígeno y glucosa manteniendo, por ello, potenciales de acción similares a los de la zona normal [130].

Los resultados de nuestras simulaciones muestran que la existencia de la zona de lavado es esencial para evitar la perpetuación de la actividad reentrante. En efecto, en todos los casos estudiados, la colisión de frentes de onda epicárdicos provenientes de la zona de “lavado” subendocárdico con los frentes reentrantes provocó la extinción de estos. En la Figura 6.4, en cuya presentación se ha eliminado la zona apical del corazón (con el fin de poder visualizar simultáneamente la actividad eléctrica del epicardio, el endocardio y el midmiocardio), se observa claramente como la actividad eléctrica del subendocardio “lavado” (no isquémico por la presencia de la sangre intracavitaria) posee, como era de esperar, características propias de tejido no isquémico. En los fotogramas correspondientes al instante 4150ms y siguientes se puede observar una velocidad de conducción alta (en comparación con el tejido isquémico) y una pendiente de despolarización igualmente elevada (lo que puede inferirse de la pequeña dimensión transversal del frente de onda e, indirectamente, de la alta velocidad de conducción). Por ello, el factor de seguridad es alto, no se genera bloqueo y la actividad eléctrica es capaz de atravesar la pared y re-emergir en el epicardio, colisionando con los frentes de onda isquémicos presentes en el epicardio y evitando que la actividad eléctrica se perpetúe. En el fotograma del instante 4150ms, la “isla” que aparece en el epicardio corresponde a la erupción de la actividad subendocárdica en pleno centro de la zona isquémica. Más importante aún, por ser la causa del cese de la actividad reentrante, es el “istmo” que se forma en la parte izquierda de la zona de borde (muy aparente en el fotograma del instante 4225ms): la despolarización de las células de este “istmo” es consecuencia de la corriente axial transmural proveniente del endocardio “lavado”. De este modo, estas

células se despolarizan antes de lo que lo hubiesen hecho de no haber existido la zona de “lavado” (en cuyo caso, su despolarización hubiese seguido al cierre de los dos brazos de la figura de ocho visibles en el fotograma del instante 4220ms). Como consecuencia del adelanto en su despolarización, el frente de onda retrógrado invade la zona isquémica cuando ésta todavía está refractaria, generando así un bloqueo bidireccional que termina con la actividad reentrante y evita que ésta se perpetúe.

Este efecto anti-reentrada de la zona de “lavado” subendocárdica se observó en todas las simulaciones realizadas, por lo que podemos concluir que la existencia de la zona de “lavado” subendocárdica ejerce un fuerte efecto antiarrítmico en el corazón sujeto a isquemia aguda regional.

Por otro lado, los frentes de onda reentrantes que surgieron como consecuencia de la aplicación del extraestímulo no se fraccionaron en ningún caso para dar lugar a múltiples frentes de onda del tipo de las encontradas en fibrilación ventricular. Si bien este hecho puede deberse al poco tiempo de supervivencia de las reentradas, también puede estar causado por la ausencia de fibras de Purkinje en el modelo. En un trabajo de Janse y colaboradores, la destrucción física de la red de Purkinje (de hecho, de todo el subendocardio) provocó la desaparición de la actividad fibrilatoria en corazones de cerdo y de perro sujetos a isquemia aguda regional [65]. Esta razón, entre otras ya comentadas con anterioridad, aconseja la introducción de fibras de Purkinje en el modelo en trabajos futuros.

CAPÍTULO 8

Conclusiones y Trabajos Futuros

8.1. Conclusiones

Las principales conclusiones de la Tesis Doctoral se pueden resumir en los siguientes aspectos:

1. Los métodos compactos de cuarto orden ofrecen una alternativa válida para la solución del problema de electrofisiología monodominio anisótropo. Estos esquemas relajan las restricciones en el tamaño de malla para prevenir la aparición de vibraciones espúreas en el frente de depolarización. Estas características permiten reducir los tiempos de cálculo en un 20 % para problemas bidimensionales, estimándose reducciones de cerca de un 40 % para problemas tridimensionales. Por otro lado, el esquema reduce la cantidad de memoria requerida para la resolución de un problema con igual grado de precisión que un esquema tradicional de segundo orden.
2. Los elementos finitos inmersos y el uso de mallas jerárquicas permiten resolver un problema de la actividad eléctrica del corazón hasta cuatro veces más rápido que los elementos trilineales estándar gracias a la reducción estática de los nodos internos al elemento. Adicionalmente, desde un punto de vista

de su implementación en infraestructuras para cálculo de altas prestaciones, los elementos inmersos presentan una escalabilidad superior a los elementos lineales con el mismo número de grados de libertad debido al menor peso que tiene la resolución del sistema de ecuaciones en el tiempo total de cálculo.

3. Los resultados numéricos indican que la vibración espúrea que aparece en el frente de propagación cuando no se emplea una discretización espacial adecuada, se debe a una pérdida de corriente axial o difusiva (debida a la pobre discretización espacial). Una corrección adecuada basada en la pendiente máxima de repolarización puede eliminar esta vibración del frente de despolarización. Sin embargo, la corrección de la vibración espúrea no complementa la pérdida de precisión en la resolución espacial del problema (patrón de propagación).
4. Los resultados de las simulaciones unicelulares utilizando el modelo de potencial de acción ventricular humano formulado por Ten Tusscher y colaboradores sugieren que dicho modelo es apropiado para simular isquemia aguda siempre que se incluye en el mismo una formulación de la corriente de potasio sensible a ATP adaptada a células humanas, puesto que tal modelo modificado es capaz de reproducir correctamente todas las características de los potenciales de acción isquémicos (incluyendo la refractareidad post-repolarización), a pesar de que el modelo no reproduce la conducción supernormal encontrada en células sometidas a hiperkalemia moderada.
5. Los resultados de las simulaciones en corazón humano tridimensional, geométrica y estructuralmente realista sugieren que la inclusión de la red de fibras de Purkinje en el modelo es imprescindible para poder simular de manera realista los patrones de despolarización ventricular y las señales de ECG en las derivaciones precordiales, en el sentido de que la elección de la situación óptima de los focos de excitación que proporcionan una secuencia de despolarización realista conduce a un ECG no realista, y viceversa.
6. Los resultados de las simulaciones en corazón humano tridimensional, geométrica y estructuralmente realista, sometido a condiciones de isquemia aguda regional causada por la ligadura de la arteria circunfleja proximal sugieren que la existencia de subendocardio “lavado” (esto es, inmune a la isquemia por estar en contacto con la sangre intracavitaria) protege al corazón de sufrir arritmias por reentrada. Esto es debido a que los frentes de onda que se propagan a

alta velocidad y sin depresión por el subendocardio lavado re-emergen en el epicardio, colisionando con los frentes de onda reentrantes y favoreciendo la aparición de bloqueos bidireccionales.

8.2. Contribuciones originales

Esta Tesis Doctoral tiene aportaciones en dos áreas diferentes, i.) Métodos Numéricos y ii.) Electrofisiología. A continuación se enumeran las diferentes aportaciones por áreas:

Métodos Numéricos

1. **Esquemas compactos.** Se ha desarrollado un esquema de diferencias finitas compacto de alto orden que tiene en cuenta la anisotropía del tejido e incorpora un algoritmo de paso temporal adaptativo. El esquema permite una solución precisa del potencial y el flujo y reduce la restricción del tamaño de malla, permitiendo trabajar con un menor número de grados de libertad que los requeridos por los métodos de diferencias finitas de segundo orden o elementos finitos lineales. En consecuencia, con este esquema se reduce el tiempo de cálculo y los requerimientos de memoria y almacenamiento de datos para modelos celulares complejos. El esquema propuesto también posee ventajas con respecto al método HOC clásico [14, 53] debido a su capacidad de tratar problemas anisótropos.
2. **Esquema de elemento finitos inmersos.** Se ha desarrollado un esquema de elementos finitos inmersos que permite definir mallas jerárquicas estáticamente reducibles del problema. Este esquema permite resolver eficientemente un problema con un gran número de grados de libertad (con alta resolución espacial) manteniendo el coste computacional de invertir el sistema de ecuaciones en un mínimo. Con este esquema se ha desarrollado un código de elementos finitos en paralelo para la resolución del problema de electrofisiología con el modelo monodominio. El código incorpora diferentes modelos de comportamiento celular animal y humano, así como ventricular y auricular. Con los elementos finitos inmersos se ha obtenido una escalabilidad mejor que para los elementos lineales, con una aceleración efectiva de hasta cuatro veces con

respecto a los elementos lineales para la resolución de un problema con igual número de grados de libertad.

Electrofisiología

1. **Estudio de heterogeneidad transmural en un corazón normal.** En una geometría realista de corazón se han introducido células epicardiales, M y endocardiales. Considerando los tres tipos de células se han propuesto tres distribuciones de las mismas a través del miocardio y se ve como estas influyen en las derivaciones precordiales del ECG.
2. **Caracterización numérica de la Isquemia en tejido humano.** Se ha caracterizado la respuesta de un reciente modelo de potencial de acción humano ante condiciones de hiperkalemia, acidosis e hipoxia para los tres tipos de cardiomiocitos. Los resultados indican que el modelo predice la no existencia de conducción supernormal para valores de $[K^+]_o$ cercanos a valores fisiológicos. El estudio también ha identificado un cambio en los mecanismos que sostienen la conducción bajo condiciones de hiperkalemia en los cuales la conducción está sostenida por el calcio para valores de $[K^+]_o > 12$ mmol/L.
3. **Isquemia aguda regional en un corazón humano.** En una geometría cardiaca humana se ha definido una zona isquémica producida por una disminución del flujo sanguíneo aportado por la arteria coronaria izquierda, rama Circunfleja. A partir de esa geometría isquémica se han estudiado los patrones de reentradas y la forma como se alteran los ECG en las derivaciones precordiales.

El desarrollo del software antes citado nos ha llevado a participar en distintos proyectos e ir publicando resultados parciales de la tesis, los proyectos y publicaciones en los que se ha participado están listados a continuación.

Proyectos

1. Proyecto intra e ínter área CIBER-BBN. 2008-2009 Grupo coordinador del proyecto: Computational Imaging Lab (UPF). PI: Alejandro Frangi, co-investigador principal coordinador: Ignacio Larrabide.

Grupos Participantes:

- Tecnología de las comunicaciones (UNIZAR) PI: Pablo Laguna
- Mecánica estructural y modelado de materiales (UNIZAR), PI: Manuel Doblaré
- Bioingeniería y telemedicina (UPM), PI: Francisco del Pozo
- Aplic. Biomèdiques de la Ressonància Magnètica Nuclear (UAB) PI: Carles Arús
- Aplicaciones Biofísicas y Biomédicas de la RMM, PI: Bernardo Celda
- Señales y Sistemas Biomédicos (SISBIO - UPC - IBEC), PI: Raimon Jané Campos
- Imagen Biomédica (GIB - UB), PI: Javier Pavía Segura
- E.T.S.I. Telecomunicación (BIT - UPM), PI: Andrés Santos Lleó

Desarrollo del código de elementos finitos en paralelo para la propagación de la onda eléctrica en el corazón.

2. Modelos multiresolución del miocardio personalizado a pacientes para el apoyo al diagnóstico de cardiopatías. FINANCIAMIENTO: Delegación de Gobierno de Aragón. participantes: I3A (Universidad de Zaragoza). 2005-2007. PI: José Félix Rodríguez Matas.
3. Simulación del tejidos cardiaco y vasos sanguíneos y su interacción con implantes. Participantes: I3A (UZ), CIMNE (UPC), Universidad de Sevilla, Universidad de Valladolid. 2005-2007. PI: Manuel Doblaré Castellano.
4. Grid based decision support system for assisting clinical diagnosis and interventions in cardiovascular problems. DISHEART. financiamiento: Proyecto CRAFT - Cooperative Research Project. FP6-2002-SME-1. participantes: RTD Organizations: CIMNE (ES), I3A-University of Zaragoza (ES), Technical University Graz (AUS), TIMC-IMAG (FR), George Mason University (USA) SMEs: COMPASS (ES), HEARTCORE (NL), ENDOART (CH), QUANTECH (ES). 2005-2006. PI: Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra.
5. Desarrollo de un código multimalla geométrico sobre mallas triangulares y su aplicación a la poro-Elasticidad. Universidad de Zaragoza. participantes: Univesidad de Zaragoga.

Publicaciones

Congresos Nacionales e Internacionales

- E. A. Heidenreich, F.J. Gaspar, J.F. Rodríguez , M. Doblaré. Métodos compactos con paso de tiempo adaptativo para ecuaciones de reacción difusión. SEMNI 2009, Barcelona, España.
- Catalina Tobón, Carlos Alberto Ruiz, Javier Sáiz, Elvio Heidenreich, Fernando Hornero. Rotor Iniciado por Actividad Focal en un Modelo 3D de Aurícula Humana Remodelada: Mecanismo de Fibrilación Auricular. Estudio de Simulación. CASEIB 2008, Octubre 2008.
- Carlos Alberto Ruiz, Catalina Tobón, José Felix Rodríguez, Elvio Heidenreich, Fernando Hornero, Javier Sáiz. Efecto de la dilatación auricular sobre la vulnerabilidad a reentradas. Aplicación de "virtual heart". CASEIB 2008, Octubre 2008
- JF Rodriguez, EA Heidenreich, L Romero, JM Ferrero (Jr), M Doblare. Post-Repolarization Refractoriness in Human Ventricular Cardiac Cells. Computers in Cardiology 2008
- L Romero, E Heidenreich, JF Rodriguez, B Trenor, JM Ferrero, J Saiz, M Doblare. Reentrant Activity in a Virtual 3D Ventricular Slab Preparation Subject to Regional Simulated Ischemia: Role of the Ischemic Zone Size. Computers in Cardiology 2008
- Elvio Heidenreich, José F. Rodríguez, Lucía Romero, Betriz Trenor, Jose M. Ferrero, Javier Saiz, Manuel Doblare. Vulnerabilidad a la reentrada de un tejido tridimensional virtual durante isquemia regional aguda. CASEIB 2007, November 2007.
- J.S. Pérez, E. Soudah, J. García, E. Escolano, E. Oñate, A. Mena, E. Heidenreich, JF Rodríguez, M. Doblaré. Fluid-Structure interaction applied to blood flow simulations. International ECCOMAS Thematic Conference VipIMAGE 2007, Porto, Portugal.

- Elvio Heidenreich, José F. Rodríguez, Lucía Romero, Betriz Trenor, Jose M. Ferrero, Javier Saiz, Manuel Doblare. Vulnerability to re-entry in a 3D regionally ischemic ventricular wedge preparation. A simulation study. Computers in Cardiology 2007, Durham (North Carolina) USA.
- Elvio Heidenreich, José F. Rodríguez, Francisco J Gaspar, Manuel Doblaré. Efficient fourth order compact schemes for modelling depolarisation in anisotropic cardiac tissue. CMNE 2007, Oporto, Portugal.
- Heidenreich, E.A., Rodríguez, J.F., Gaspar, F., Doblaré, M., Fourth Order Compact Schemes for Monodomain reaction-diffusion equations. CASEIB 2006, November 2006, Pamplona, Spain.
- Heidenreich, E.A., Mena A., Rodríguez, J.F., Olmos, S., Doblaré, M., Electrophysiology cardiac simulations from medical images. Patient specific models. CASEIB 2006, November 2006, Pamplona, Spain.
- Ruiz, C., Tobón C., Sáiz J., Heidenreich, E.A., Hornero, F. Propagación del Potencial de Acción en un Modelo 3D Realista de Aurícula Humana, CASEIB2006, November 2006, Pamplona, Spain.

Revistas

- Heidenreich E.A., Rodriguez, JF, Gaspar F.J, Doblare, M. Fourth-order compact schemes with adaptive time step for monodomain reaction-diffusion equations, Journal of computational and applied mathematics, 2007.
- Catalina Tobón Zuluaga, Carlos Ruiz Villa, Javier Saiz Rodríguez, Elvio Heidenreich. Efecto del remodelado eléctrico auricular en un modelo tridimensional de aurícula humana. Revista Ingeniería Biomédica, ISSN 1909-9762, volumen 2, número 4, julio-diciembre 2008, págs. 46-53

Libros

- E. Soudah, E. Oñate, J. García, J. S. Pérez, A. Mena, E. Heidenreich, J.F. Rodríguez, and M. Doblaré. Título: Advances in Computational Vision and Medical Image Processing Methods and Applications. Capítulo 15: Fluid-Structure Interaction Applied to Blood Flow Simulations. Volumen: 13 Páginas, inicial: 1 final: 292.

Artículos enviados

- E. A. Heidenreich, F. J. Gaspar, J. M. Ferrero (Jr), J. F. Rodríguez. Compact schemes for anisotropic reaction-diffusion equations with adaptive time step, Int. J. Numer. Meth. Engng, 2009.

8.3. Trabajos futuros

Esta tesis doctoral deja abiertas líneas de investigación futuras muy importantes en el campo de los métodos numéricos aplicados a las ecuaciones de reacción-difusión y en el campo de aplicaciones de modelos isquémicos a geometrías reales. En las secciones siguientes tratamos de enumerar los que para el autor son los mas importantes.

8.3.1. Numérico

- Mejora del código actual haciendo un análisis de rendimiento de cada subrutina/función del código.
- Disminuir el error de discretización espacial haciendo una deformación ("Stretching") en las mallas bidimensionales y tridimensionales.
- Investigar la influencia de otra formulación de funciones de forma con burbujas que tengan en cuenta la anisotropía del tejido.
- Investigar el deformación ("Stretching") en las mallas bidimensionales y tridimensionales usando Macro elementos, de manera de tener en cuenta la anisotropía.
- Desarrollo de un código en diferencias finitas de alto orden totalmente anisótropo, que maneje geometría de voxels. Y hacer un análisis comparativo, diferencia finitas elementos finitos en mallas de voxels.
- Incorporar nuevas tecnologías en el cálculo del término reactivo y en solvers explícitos/implícitos.
- Incorporar al código actual el modelo bidominio, propuesto por Sundness [112] y capacidad multifísica.

8.3.2. Electrofisiología

- Incorporar las fibras de Purkinje, de manera de obtener un complejo QRS realista en todas las derivaciones, usando un modelo celular simple del tipo propuesto por Bueno-Orovio en su tesis [11].
- Plantear un problema inverso, sectorizando el corazón con distintos tipos de células y ver como obtener una onda T realista en todas las derivaciones del ECG.
- Estudiar las morfologías isquémicas ocasionadas por la obstrucción de la Coronarias Izquierda rama descendente anterior y Coronaria Derecha.
- Estudiar el efecto de la zona de lavado y la localización del foco ectópico.
- Estudio del origen del foco ectópico como interacción de las fibras de Purkinje y la zona isquémica.

APÉNDICE A

Librería de elementos y “macroelementos”

En este apéndice se detallan todos los elementos usados y los macroelementos desarrollados en esta tesis. Se entiende por macroelemento un grupo de elementos dispuestos en forma contigua y que pueden ser ensamblados en su conjunto, considerándolo como un solo elemento al momento del ensamble y resolución del sistema. A lo largo del apéndice, en lo referente a los macroelementos, n corresponde a el número total de nodos en el macroelemento, m es el número de nodos en el contorno del elemento, y $n - m$ son los nodos internos al elemento.

A.1. Elementos Unidimensionales

Los elementos que vamos a esquematizar están definidos en el elemento de referencia $\{-1,1\}$.

A.1.1. Elemento lineal

La nomenclatura usada para este elemento en el código desarrollado es **HT1DL02**. Este es un elemento lineal de dos nodos con dos grados de libertad. Para integrar la matriz de rigidez elemental con este tipo de elemento se usan dos puntos de Gauss.

En la figura A.1 se esquematizan el elemento con su numeración local y las funciones de forma de forma, las cuales tienen la siguiente expresión:

$$\{\Psi^e\} = \frac{1}{2} \begin{Bmatrix} (1 - \xi) \\ (1 + \xi) \end{Bmatrix} \quad (\text{A.1})$$

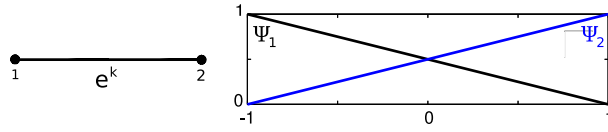


Figura A.1: Numeración Local y funciones de forma elemento lineal

A.1.2. Elemento con burbuja

En este caso la nomenclatura usada es **HT1DL02B**. Este es un elemento de dos nodos con burbuja y con tres grados de libertad. El tercer grado de libertad es condensado estáticamente a nivel elemental, antes de ensamblar el sistema global. Para integrar la matriz de rigidez elemental con este tipo de elemento se usan tres puntos de Gauss. En la figura A.2 se esquematizan el elemento con su numeración local y las funciones de forma, las cuales son:

$$\{\Psi^e\} = \frac{1}{2} \begin{Bmatrix} (1 - \xi) - (1 - \xi^2) \\ (1 + \xi) - (1 - \xi^2) \\ 2(1 - \xi^2) \end{Bmatrix} \quad (\text{A.2})$$

en este caso las funciones de forma coinciden con las del elemento cuadrático (elemento P2)

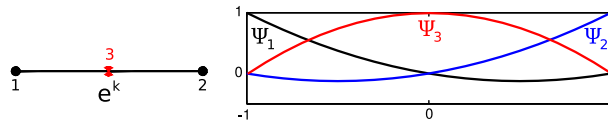


Figura A.2: Numeración Local y funciones de forma del elemento unidimensional con burbuja

A.1.3. Macroelementos

En nuestro código tenemos disponibles dos tipos de macro elementos, estos son:

- **ML02HT1DL02** está compuesto por dos elementos lineales (HT1DL02) ver figura A.3-(a). Este macroelemento tiene tres grados de libertad. El tercer grado de libertad es condensado estáticamente, a nivel de ensamble del macro elemento y antes de ensamblar el sistema global. Para integrar la matriz de rigidez elemental de cada sub-elemento son usados dos puntos de Gauss. Las dimensiones de las submatrices elementales son $n = 3$ y $m = 2$ (ver ecuación (5.5)).
- **ML02HT1DL02B** está formado por dos elementos unidimensionales con burbuja (HT1DL02B) ver figura A.3-(b). Este macro elemento tiene cinco grados de libertad. Los tres grados de libertad interiores son condensados estáticamente a nivel de ensamble del macro elemento y antes de ensamblar el sistema global. Para integrar cada matriz de rigidez elemental son usados tres puntos de Gauss. Las submatrices a nivel de la condensación estática tienen las siguientes dimensiones $n = 5$ y $m = 2$. (ver ecuación (5.5))

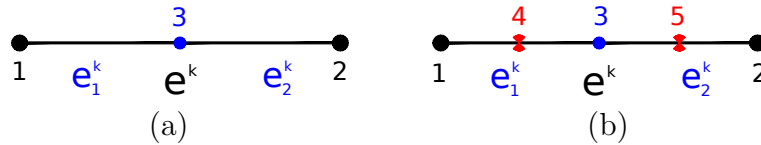


Figura A.3: Macroelementos unidimensionales

A.2. Elementos bidimensionales

En el código se han implementado tanto elementos triangulares como cuadriláteros. Los elementos triangulares que vamos a esquematizar están definidos en el elemento de referencia $\{0, 1\}$, usando coordenadas de área, y los elementos cuadriláteros están definidos en el elemento de referencia $\xi, \eta \in [-1, 1]$.

A.2.1. Triángulo Lineal

A este elemento lo hemos denominado **HT2DT03**, en nuestro código. Es un triángulo de tres nodos y tres grados de libertad. Para integrar la matriz de rigidez elemental con este tipo de elemento se usa un punto de la cuadratura de Dunavant. En la figura A.4 se esquematiza el elemento con su numeración local y dos funciones de forma, las cuales en su conjunto son:

$$\{\Psi^e\} = \left\{ \begin{array}{c} (1 - L_1 - L_2) \\ L_1 \\ L_2 \end{array} \right\} \quad (\text{A.3})$$

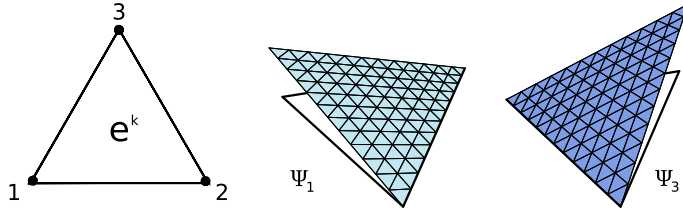


Figura A.4: Numeración local y vista en perspectiva de la función de forma 1 y 3, para un triángulo lineal

A.2.2. Triángulo con burbuja

El nombre que le hemos dado a este elemento en nuestro código es **HT2DT03B**. Es un elemento triangular de tres nodos con burbuja, tiene cuatro grados de libertad. El grado de libertad interno es condensado estáticamente a nivel elemental, antes de ensamblar el sistema global. Para integrar la matriz de rigidez elemental con este tipo de elemento se usan tres puntos de la cuadratura de Dunavant. En la figura A.5 se muestran, el elemento con su numeración local y dos de sus funciones de forma. Estas pueden ser escritas de la siguiente manera:

$$\{\Psi^e\} = \left\{ \begin{array}{c} (1 - L_1 - L_2) - 9L_1L_2(1 - L_1 - L_2) \\ L_1 - 9L_1L_2(1 - L_1 - L_2) \\ L_2 - 9L_1L_2(1 - L_1 - L_2) \\ 27L_1L_2(1 - L_1 - L_2) \end{array} \right\} \quad (\text{A.4})$$

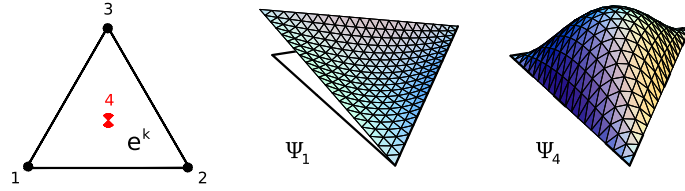


Figura A.5: Numeración local y la función de forma 1 y 4 para un elemento triangular con burbuja

A.2.3. Cuadrilátero Lineal

A este elemento lo hemos designado **HT2DQ04** en nuestro código. Este es un elemento cuadrilátero de cuatro nodos y con cuatro grados de libertad. Para integrar la matriz de rigidez elemental con este tipo de elemento se usan cuatro puntos de Gauss. En la figura A.6 se esquematizan, el elemento y dos de sus funciones de forma. Las funciones de forma para este elemento son:

$$\{\Psi^e\} = \frac{1}{4} \begin{Bmatrix} (1 - \xi)(1 - \eta) \\ (1 + \xi)(1 - \eta) \\ (1 + \xi)(1 + \eta) \\ (1 - \xi)(1 + \eta) \end{Bmatrix} \quad (\text{A.5})$$

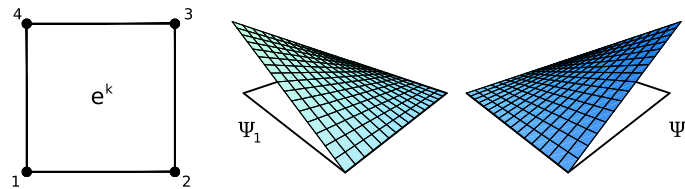


Figura A.6: Numeración local y vista en perspectiva de las funciones de forma 1 y 3 del elemento cuadrilátero lineal

A.2.4. Cuadrilátero con burbuja

La nomenclatura usada para este elemento es **HT2DQ04B**. Este es un elemento cuadrilátero de cuatro nodos con burbuja y cinco grados de libertad, el quinto grado de libertad es condensado estáticamente a nivel elemental, antes de ensamblar el

sistema global. Para integrar la matriz de rigidez elemental con este tipo de elemento se usan nueve puntos de Gauss. En la figura A.7 se puede ver el elemento con su numeración local y las funciones de forma 1 y 5. Las funciones de forma tienen la siguiente expresión:

$$\{\Psi^e\} = \frac{1}{4} \begin{Bmatrix} (1-\xi)(1-\eta) - (1-\xi^2)(1-\eta^2) \\ (1+\xi)(1-\eta) - (1-\xi^2)(1-\eta^2) \\ (1+\xi)(1+\eta) - (1-\xi^2)(1-\eta^2) \\ (1-\xi)(1+\eta) - (1-\xi^2)(1-\eta^2) \\ 4(1-\xi^2)(1-\eta^2) \end{Bmatrix} \quad (\text{A.6})$$

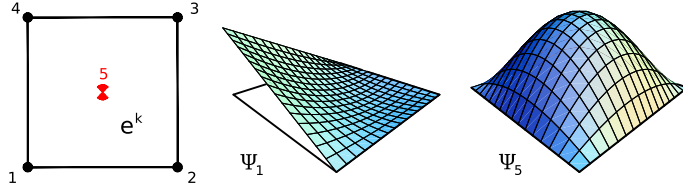


Figura A.7: Numeración local y vista de las funciones de forma 1 y 5 del elemento cuadrilátero con burbuja

A.2.5. Macroelementos

Se dispone de dos familias de macroelementos. La familia que es generada a partir de mallas con elementos triangulares y la que es generada a partir de malla con elementos cuadriláteros. Estas familias son:

1. Malla con elementos triangulares.

- **MT03HT2DT03** está compuesto por tres triángulos lineales (HT2DT03) ver figura A.8-(a). Este macroelemento tiene cuatro grados de libertad. El cuarto grado de libertad es condensado estáticamente a nivel de ensamble del macroelemento y antes de ensamblar el sistema global. La matriz de rigidez elemental de cada subelemento es integrada con un punto de de la cuadratura de Dunavant. Las submatrices a nivel de la condensación estática tienen las siguientes dimensiones $n = 4$ y $m = 3$. (ver ecuación (5.5))

- **MT03HT2DT03B** está compuesto por tres triángulos con burbuja (HT2DT03B) ver figura A.8-(b). Este macroelemento tiene siete grados de libertad de los cuales son condensados estáticamente los cuatro grados de libertad interiores. Esta operación se hace a nivel de ensamble del macroelemento, antes de ensamblar el sistema global. Para integrar la matriz de rigidez de cada subelemento se usan tres puntos de la cuadratura de Dunavant. Las submatrices a nivel de la condensación estática tienen las siguientes dimensiones $n = 7$ y $m = 3$. (ver ecuación (5.5))

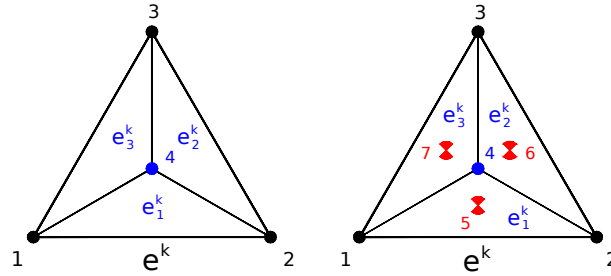


Figura A.8: Macroelementos triangulares

2. Malla con elementos cuadriláteros.

- **MQ04HT2DT03** está compuesto por cuatro triángulos lineales (HT2DT03) ver figura A.9-(a). Este macroelemento tiene cinco grados de libertad. El quinto grado de libertad es condensado estáticamente a nivel de ensamble del macroelemento y antes de ensamblar el sistema global. La matriz de rigidez de cada subelemento es integrada con un punto de la cuadratura de Dunavant. Las submatrices a nivel de la condensación estática tienen las siguientes dimensiones $n = 5$ y $m = 4$. (ver ecuación (5.5))
- **MQ04HT2DT03B** está compuesto por cuatro triángulos con burbuja (HT2DT03B) ver figura A.9-(b). Este macroelemento tiene nueve grados de libertad, los cinco grados de libertad interiores son condensados estáticamente a nivel de ensamble del macroelemento y antes de ensamblar el sistema global. Cada matriz de rigidez subelemental es integrada con un tres puntos de la cuadratura de Dunavant. Las submatrices a nivel de la condensación estática tienen las siguientes dimensiones $n = 9$ y $m = 4$. (ver ecuación (5.5))

- **MQ05HT2DQ04** esta compuesto por 5 elementos cuadriláteros lineales (HT2DQ04) ver figura A.9-(c). Este macroelemento tiene 8 grados de libertad, de los cuales cuatro son internos y son condensados estáticamente a nivel de ensamble del macroelemento y antes de ensamblar el sistema global. Cada matriz de rigidez elemental es integrada con cuatro puntos de Gauss. Las submatrices a nivel de la condensación estática tienen las siguientes dimensiones $n = 8$ y $m = 4$. (ver ecuación (5.5))
- **MQ05HT2DQ04B** esta compuesto por 5 elementos cuadriláteros con burbuja (HT2DQ04B) ver figura A.9-(d). Este macroelemento tiene trece grados de libertad, de los cuales nueve son internos y son condensados estáticamente a nivel de ensamble del macroelemento y antes de ensamblar el sistema global. Cada matriz de rigidez elemental es integrada con nueve puntos de Gauss. Las submatrices a nivel de la condensación estática tienen las siguientes dimensiones $n = 13$ y $m = 4$. (ver ecuación (5.5))

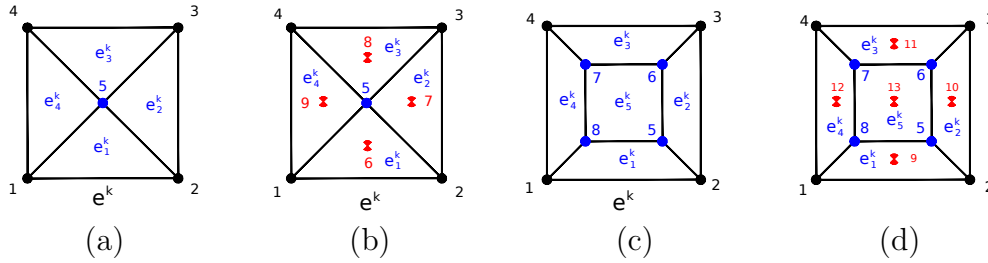


Figura A.9: Macroelementos cuadriláteros

A.3. Elementos tridimensionales

Los elementos tetraédrico que vamos a esquematizar están definidos en el elemento de referencia $\{0, 1\}$, usando coordenadas de volumen, y los elementos hexaédricos están definidos en el elemento de referencia $\xi, \eta, \zeta, \in [-1, 1]$.

A.3.1. Tetraedro lineal

A este elemento lo hemos llamado **HT3DT04**. Es un elemento tetraédrico de cuatro nodos y con cuatro grados de libertad. Para integrar la matriz de rigidez elemental se usan cuatro puntos de la cuadratura de Keast. En la figura A.10-(a) se esquematizan el elemento con su numeración local. Las funciones de forma son:

$$\{\Psi^e\} = \begin{Bmatrix} 1 - L_1 - L_2 - L_3 \\ L_1 \\ L_2 \\ L_3 \end{Bmatrix} \quad (\text{A.7})$$

A.3.2. Tetraedro con burbuja

La nomenclatura usada para este elemento es **HT3DT04B**. Este es un elemento tetraédrico de cinco nodos y cinco grados de libertad, el quinto grado de libertad se condensa estáticamente a nivel elemental, antes de integrar la matriz de rigidez global. Para integrar la matriz de rigidez elemental con este tipo de elemento se usan cinco puntos de la cuadratura de Keast. Las submatrices a nivel de la condensación estática tienen las siguientes dimensiones $n = 5$ y $m = 4$. (ver ecuación (5.5)). En la figura A.10-(b) se muestra el elemento con su numeración local. Las funciones de forma tienen la siguiente expresión:

$$L_5 = 64(1 - L_1 - L_2 - L_3) L_1 L_2 L_3 \quad (\text{A.8})$$

$$\{\Psi^e\} = \begin{Bmatrix} (1 - L_1 - L_2 - L_3) - L_5 \\ L_1 - L_5 \\ L_2 - L_5 \\ L_3 - L_5 \\ 4 L_5 \end{Bmatrix} \quad (\text{A.9})$$

A.3.3. Hexaedro lineal

A este elemento lo designamos **HT3AH08**. Es un elemento hexaédrico de ocho nodos y ocho grados de libertad. Para integrar la matriz de rigidez elemental con este tipo de elemento se usan ocho puntos de la cuadratura de Gauss. En la figura

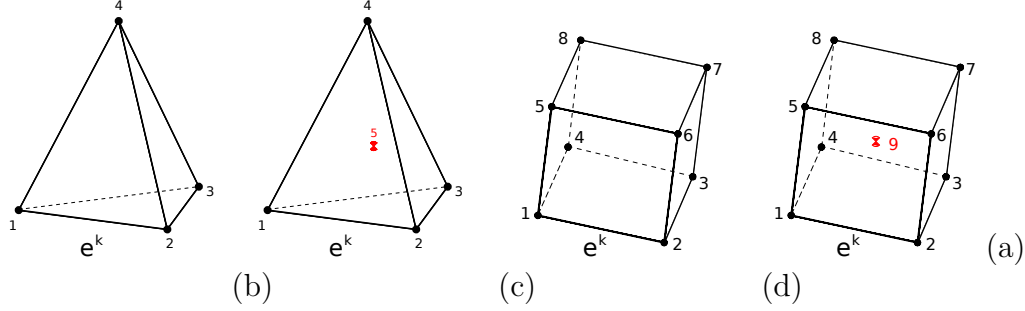


Figura A.10: Elementos tridimensionales

A.10-(c) se esquematizan el elemento con su numeración local. La funciones de forma quedan expresadas como:

$$\{\Psi^e\} = \frac{1}{8} \left\{ \begin{array}{l} (1 - \xi)(1 - \eta)(1 - \zeta) \\ (1 + \xi)(1 - \eta)(1 - \zeta) \\ (1 + \xi)(1 + \eta)(1 - \zeta) \\ (1 - \xi)(1 + \eta)(1 - \zeta) \\ (1 - \xi)(1 - \eta)(1 + \zeta) \\ (1 + \xi)(1 - \eta)(1 + \zeta) \\ (1 + \xi)(1 + \eta)(1 + \zeta) \\ (1 - \xi)(1 + \eta)(1 + \zeta) \end{array} \right\} \quad (\text{A.10})$$

A.3.4. Hexaedro con burbuja

El nombre que le hemos dado a este elemento es **HT3AH08B**. Es un elemento hexaédrico de nueve nodos y nueve grados de libertad. El noveno grado de libertad se condensa estáticamente a nivel elemental, antes de integrar la matriz de rigidez global. Para integrar la matriz de rigidez elemental con este tipo de elemento se usan veintisiete puntos de la cuadratura de Gauss. Las submatrices a nivel de la condensación estática tienen las siguientes dimensiones $n = 9$ y $m = 8$. (ver ecuación (5.5)). En la figura A.10-(d) se esquematizan el elemento con su numeración local. La funciones de forma tienen la siguiente expresión:

$$\Psi^e = \frac{1}{8} \left\{ \begin{array}{l} (1 - \xi)(1 - \eta)(1 - \zeta) - (1 - \xi^2)(1 - \eta^2)(1 - \zeta^2) \\ (1 + \xi)(1 - \eta)(1 - \zeta) - (1 - \xi^2)(1 - \eta^2)(1 - \zeta^2) \\ (1 + \xi)(1 + \eta)(1 - \zeta) - (1 - \xi^2)(1 - \eta^2)(1 - \zeta^2) \\ (1 - \xi)(1 + \eta)(1 - \zeta) - (1 - \xi^2)(1 - \eta^2)(1 - \zeta^2) \\ (1 - \xi)(1 - \eta)(1 + \zeta) - (1 - \xi^2)(1 - \eta^2)(1 - \zeta^2) \\ (1 + \xi)(1 - \eta)(1 + \zeta) - (1 - \xi^2)(1 - \eta^2)(1 - \zeta^2) \\ (1 + \xi)(1 + \eta)(1 + \zeta) - (1 - \xi^2)(1 - \eta^2)(1 - \zeta^2) \\ (1 - \xi)(1 + \eta)(1 + \zeta) - (1 - \xi^2)(1 - \eta^2)(1 - \zeta^2) \\ 8(1 - \xi^2)(1 - \eta^2)(1 - \zeta^2) \end{array} \right\} \quad (\text{A.11})$$

A.3.5. Macroelementos

Al igual que en el caso bidimensional aquí tenemos disponibles dos familias de macroelementos. La familia generada a partir de mallas con elementos tetraédricos y la generada a partir de mallas con elementos hexaédricos. Estas son:

1. Malla con elementos tetraédricos.

- **MT04HT3DT04** está compuesto por cuatro tetraedros lineales (HT3DT04) ver figura A.11-(a). Este macroelemento tiene cinco grados de libertad. El quinto grado de libertad es condensado estáticamente a nivel de ensamble del macroelemento y antes de ensamblar el sistema global. Cada matriz de rigidez elemental es integrada con cuatro puntos de la cuadratura de Keast. Las submatrices a nivel de la condensación estática tienen las siguientes dimensiones $n = 5$ y $m = 4$. (ver ecuación (5.5))
- **MT04HT3DT04B** está compuesto por cuatro tetraedros con burbuja (HT2DT03B) ver figura A.11-(b). Este macroelemento tiene nueve grados de libertad de los cuales son condensados estáticamente los cinco grados de libertad interiores a nivel de ensamble del macroelemento y antes de ensamblar el sistema global. Para integrar cada matriz de rigidez elemental se usan cinco puntos de la cuadratura de Keast. Las submatrices a nivel de la condensación estática tienen las siguientes dimensiones $n = 9$ y $m = 4$. (ver ecuación (5.5))

2. Malla con elementos hexaédricos.

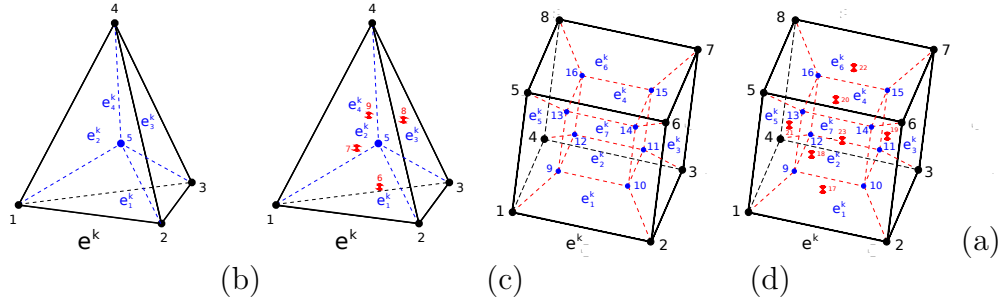


Figura A.11: Macroelementos tridimensionales

- **MH07HT3AH08** está compuesto por siete elementos hexaédricos lineales (HT3AH08) ver figura A.11-(c). Este macroelemento tiene dieciséis grados de libertad, de los cuales ocho son internos y son condensados estáticamente a nivel de ensamble del macroelemento y antes de ensamblar el sistema global. Cada matriz de rigidez elemental es integrada con ocho puntos de Gauss. Las submatrices a nivel de la condensación estática tienen las siguientes dimensiones $n = 16$ y $m = 8$. (ver ecuación (5.5))
- **MH07HT3AH08B** está compuesto por siete elementos hexaédricos con burbuja (HT3AH08B) ver figura A.11-(d). Este macroelemento tiene veintitrés grados de libertad, de los cuales quince son internos y son condensados estáticamente a nivel de ensamble del macroelemento y antes de ensamblar el sistema global. Cada matriz de rigidez elemental es integrada con veintisiete puntos de Gauss. Las submatrices a nivel de la condensación estática tienen las siguientes dimensiones $n = 23$ y $m = 8$. (ver ecuación (5.5))

A.4. Ajuste de los Coeficiente de Difusión

En esta sección hemos ajustado los coeficiente de difusión para distintos tamaños de malla, conservando las velocidades en sentido longitudinal y transversal medidas experimentalmente.

h [cm]		Elementos		Macroelementos	
		lineal	c/burbuja	lineal	c/burbuja
0.05	$D[\text{mS}]$	$1,88 \cdot 10^{-3}$	$1,50 \cdot 10^{-3}$	$1,43 \cdot 10^{-3}$	$1,25 \cdot 10^{-3}$
	r	0,55	0,425	0,375	0,27
	$V_L[\text{cm/seg}]$	69,20	68,96	69,12	68,18
	$V_T[\text{cm/seg}]$	45,45	45,60	46,36	45,95
0.04	$D[\text{mS}]$	$1,70 \cdot 10^{-3}$	$1,42 \cdot 10^{-3}$	$1,35 \cdot 10^{-3}$	$1,23 \cdot 10^{-3}$
	r	0,550	0,450	0,400	0,375
	$V_L[\text{cm/seg}]$	69,28	68,80	68,65	68,38
	$V_T[\text{cm/seg}]$	46,80	47,24	46,65	48,23
0.03	$D[\text{mS}]$	$1,50 \cdot 10^{-3}$	$1,35 \cdot 10^{-3}$	$1,30 \cdot 10^{-3}$	$1,20 \cdot 10^{-3}$
	r	0,53	0,45	0,40	0,40
	$V_L[\text{cm/seg}]$	68,80	69,28	69,28	68,65
	$V_T[\text{cm/seg}]$	46,65	47,46	46,36	47,69
0.02	$D [\text{mS}]$	$1,35 \cdot 10^{-3}$	$1,30 \cdot 10^{-3}$	$1,25 \cdot 10^{-3}$	$1,25 \cdot 10^{-3}$
	r	0,525	0,465	0,45	0,40
	$V_L[\text{cm/seg}]$	67,56	68,65	68,33	69,30
	$V_T[\text{cm/seg}]$	47,00	47,09	47,24	46,30

Tabla A.1: Elemento y macro elemento cuadrilátero. **Modelo de Ten Tuchsner**

h [cm]		Elementos		Macroelementos	
		lineal	c/burbuja	lineal	c/burbuja
0.05	D [mS]	$1,87 \cdot 10^{-3}$	$1,60 \cdot 10^{-3}$	$1,45 \cdot 10^{-3}$	$1,30 \cdot 10^{-3}$
	r	0,575	0,375	0,425	0,375
	V_L [cm/seg]	69,13	68,18	68,96	68,96
	V_T [cm/seg]	46,95	46,44	47,00	47,85
0.04	D [mS]	$1,70 \cdot 10^{-3}$	$1,50 \cdot 10^{-3}$	$1,40 \cdot 10^{-3}$	$1,30 \cdot 10^{-3}$
	r	0,56	0,40	0,42	0,375
	V_L [cm/seg]	69,13	68,49	69,45	69,28
	V_T [cm/seg]	47,39	47,24	46,80	46,60
0.03	D [mS]	$1,52 \cdot 10^{-3}$	$1,40 \cdot 10^{-3}$	$1,30 \cdot 10^{-3}$	$1,28 \cdot 10^{-3}$
	r	0,525	0,40	0,425	0,40
	V_L [cm/seg]	69,30	68,96	68,96	69,44
	V_T [cm/seg]	46,73	46,80	46,40	46,44
0.02	D [mS]	$1,4 \cdot 10^{-3}$	$1,33 \cdot 10^{-3}$	$1,30 \cdot 10^{-3}$	$1,27 \cdot 10^{-3}$
	r	0,50	0,425	0,43	0,45
	V_L [cm/seg]	68,97	68,65	69,44	68,96
	V_T [cm/seg]	46,66	46,51	46,37	47,00

Tabla A.2: Elemento y macro elemento hexaédrico. **Modelo de Ten Tuchsner**

APÉNDICE B

Influencia de la matriz de masa en el coeficiente de difusión

En este apéndice se resumen los resultados de la condensación de la matriz de masa para los diferentes elementos listados en el Apéndice A. También se comparan los valores del coeficiente de difusión efectivo obtenidos para diferentes tipos de elementos empleando una matriz de masa consistente y una matriz de masa condensada.

B.1. Condensación de la matriz de masa

La matriz de masa a nivel elemental puede ser escrita como:

$$\mathbf{M}^e = \int_{\Omega} \boldsymbol{\Psi}^T c \boldsymbol{\Psi} d\Omega, \quad (\text{B.1})$$

donde c en nuestro caso es una constante que depende de la capacitancia y del esquema de integración usado y se supondrá 1 sin pérdida de generalidad, y $\boldsymbol{\Psi}$ son las funciones de forma. Cuando \mathbf{M}^e se calcula empleando las mismas funciones de forma que para la matriz de rigidez, se denomina forma *consistente*. La forma consistente es una matriz llena. La forma diagonalizada de la matriz de masa se

define con respecto a los nodos del elemento y por lo tanto tiene solo un término distinto de cero en la fila correspondiente.

En la diagonalización de la matriz de masa adoptada en el código, se han empleado funciones de forma diferentes que aquellas empleadas para determinar la matriz de rigidez. Se han empleado funciones continuas a trozos dentro del elemento y entre elementos. Para estas funciones de forma se tiene $\bar{\Psi} = \mathbf{I}$ en un entorno del nodo i y un valor igual a cero en el resto del elemento. Como los términos distintos de cero pertenecientes a cada nodo no se superponen, la matriz de masa tiene la forma:

$$\int_{\Omega} \Psi_i \Psi_j d\Omega = \begin{cases} \int_{\Omega_i} d\Omega, & i = j \\ 0 & i \neq j \end{cases} \quad (\text{B.2})$$

Este tipo de aproximación con diferentes funciones de forma es permisible, ya que satisface los criterios de integrabilidad y completitud [138]

B.2. Diagonalización de la matriz de masa

En esta sección se lista la diagonalización de la matriz de masa para los diferentes elementos y macroelementos descritos en el Apéndice A.

B.2.1. Elementos unidimensionales

Elemento	Nodos		
	Exterior	Interior	Burbuja
HT1DL02	1/2	-	-
HT1DL02B	1/4	-	1/2
ML02HT1DL02	1/4	1/2	-
ML02HT1DL02B	1/8	1/4	1/4

Tabla B.1: Elementos unidimensionales. Contribución a la matriz de masa de cada uno de los elementos. La fracción corresponde a la longitud total del elemento/macroelemento

B.2.2. Elementos bidimensionales

La Tabla B.2 y la Tabla B.3 detallan las contribuciones nodales para cada uno de los elementos triangulares y cadriláteros respectivamente.

Elemento	Nodos		
	Exterior	Interior	Burbuja
HT2DT03	1/3	-	-
HT2DT03B	1/6	-	1/2
MT03HT2DT03	2/9	1/3	-
MT03HT2DT03B	1/9	1/6	1/6

Tabla B.2: Elementos triangulares. Contribución a la matriz de masa de cada uno de los nodos. La fracción corresponde al área total del elemento/macroelemento

Elemento	Nodos		
	Exterior	Interior	Burbuja
HT2DQ04	1/4	-	-
HT2DQ04B	3/16	-	1/4
MQ04HT2DT03	1/6	1/3	-
MQ04HT2DT03B	1/12	1/6	1/6
MQ05HT2DQ04	0.1465	0.1035	-
MQ05HT2DQ04B	0.1165	0.071	9-12: 0.052 13: 0.043

Tabla B.3: Elementos cuadriláteros. Contribución a la matriz de masa de cada uno de los nodos. La fracción corresponde al área total del elemento/macroelemento

Para el macroelemento cuadrilátero con refinamiento de elementos bilineales, MQ05HT2DQ04, y su versión enriquecida con burbuja, MQ05HT2DQ04B, la cuadratura nodal ha sido ligeramente modificada para tomar en cuenta la ditorción del elemento interno de acuerdo a lo propuesto por Zienkiewicz y Taylor [138].

B.2.3. Elementos tridimensionales

La Tabla B.4 y la Tabla B.5 detallan las contribuciones nodales para cada uno de los elementos tetraédricos y hexaédricos respectivamente.

Elemento	Nodos		
	Exterior	Interior	Burbuja
HT3DT04	1/4	-	-
HT3DT04B	1/8	-	1/2
MT04HT3DT04	3/16	1/4	-
MT04HT3DT04B	3/32	1/8	1/8

Tabla B.4: Elementos tetraédricos. Contribución a la matriz de masa de cada uno de los nodos. La fracción corresponde al volumen total del elemento/macroelemento

Elemento	Nodos		
	Exterior	Interior	Burbuja
HT3AH08	1/8	-	-
HT3AH08B	1/16	-	1/2
MH07HT3AH08	0.05625	0.06875	-
MH07HT3AH08B	0.0765625	0.0171875	17-22: 0.0375 23: 0.025

Tabla B.5: Elementos hexaédricos. Contribución a la matriz de masa de cada uno de los nodos. La fracción corresponde al volumen total del elemento/macroelemento

B.3. Resultados Numéricos

Ahora comparemos ambos esquemas de integración de la matriz de masa usando los modelos electrofisiológicos tratados en esta tesis. En la Tabla B.6 se pueden

apreciar los resultados numéricos obtenidos con el modelo de ten Tusscher para diferentes tamaño de malla. Las velocidades longitudinal y transversal han sido fijadas a $V_L = 70$ cm/seg y $V_T = 35$ cm/seg respectivamente, procediendo a ajustar los coeficientes de difusión para cada tamaño de malla. La Figura B.1 muestra los coeficientes de difusión obtenidos para cada tamaño de malla y los dos esquemas de integración de matriz de masa. De igual manera, la Tabla B.7 y Figura B.2 resumen los resultados para el modelo de Luo Rudy II. Para este modelo iónico, las velocidades longitudinal y transversal han sido fijadas a $V_L = 70$ cm/seg y $V_T = 35$ cm/seg respectivamente.

$h[\text{cm}]$	$D_L[\text{mS}]$	$\frac{h^2}{\Delta t D_L}$	$D_T[\text{mS}]$	$\frac{h^2}{\Delta t D_T}$
Matriz de masa consistente				
0,04	$1,1728 \cdot 10^{-3}$	68,21	$3,8657 \cdot 10^{-4}$	206,95
0,03	$1,1400 \cdot 10^{-3}$	39,47	$3,3330 \cdot 10^{-4}$	135,01
0,02	$1,1670 \cdot 10^{-3}$	17,14	$2,9330 \cdot 10^{-4}$	68,19
0,01	$1,2750 \cdot 10^{-3}$	3,92	$2,9800 \cdot 10^{-4}$	16,78
Matriz de masa con integración nodal				
0,04	$1,7357 \cdot 10^{-3}$	46,09	$6,3900 \cdot 10^{-4}$	125,20
0,03	$1,5800 \cdot 10^{-3}$	28,48	$5,3180 \cdot 10^{-4}$	84,62
0,02	$1,4410 \cdot 10^{-3}$	13,88	$4,3540 \cdot 10^{-4}$	45,93
0,01	$1,3330 \cdot 10^{-3}$	3,75	$3,6100 \cdot 10^{-4}$	13,85

Tabla B.6: Modelo de ten Tusscher con $\Delta t = 0,02$ mseg, $V_L = 70$ cm/seg y $V_T = 35$ cm/seg

Como se puede apreciar en las Tabla B.6 y la Tabla B.7 existe una diferencia importante entre los coeficientes de difusión efectivos obtenidos para los diferentes esquemas de integración de la matriz de masa. Para el modelo de ten Tusscher, en sentido longitudinal, la diferencia entre los coeficientes de difusión para ambos esquemas es de aproximadamente un 4 % para $h = 0,01$ cm. Esta diferencia aumenta con el tamaño de malla alcanzando una diferencia de un 32 % para $h = 0,04$ cm. En el sentido transversal es tienen una diferencia del 17 % para $h = 0,01$ cm, incrementándose hasta alcanzar un 39 % para $h = 0,04$ cm. Para el modelo de Luo Rudy la situación es similar. En el sentido longitudinal la diferencia en el coeficiente

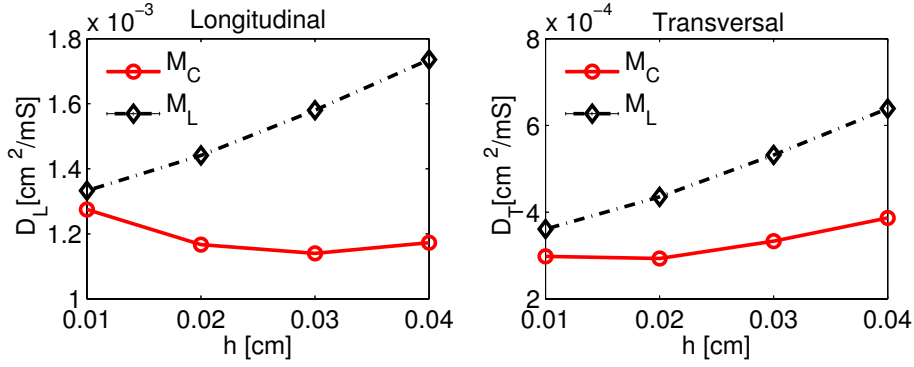


Figura B.1: Variación del coeficiente de difusión para el modelo de ten Tusscher. Matriz de masa, M_C consistente, M_L integración nodal

$h[\text{cm}]$	$D_L[\text{mS}]$	$\frac{h^2}{\Delta t D_L}$	$D_T[\text{mS}]$	$\frac{h^2}{\Delta t D_T}$
Matriz de masa consistente				
0,04	$6,2800 \cdot 10^{-4}$	127,39	$1,3850 \cdot 10^{-4}$	577,62
0,03	$5,3600 \cdot 10^{-4}$	83,95	$1,0870 \cdot 10^{-4}$	413,98
0,02	$4,6800 \cdot 10^{-4}$	42,73	$7,9000 \cdot 10^{-5}$	253,16
0,01	$4,6800 \cdot 10^{-4}$	10,68	$4,9370 \cdot 10^{-5}$	101,28
Matriz de masa con integración nodal				
0,04	$9,8870 \cdot 10^{-4}$	80,91	$2,4562 \cdot 10^{-4}$	325,71
0,03	$8,1900 \cdot 10^{-4}$	54,94	$1,8578 \cdot 10^{-4}$	242,22
0,02	$6,7000 \cdot 10^{-4}$	29,85	$1,2940 \cdot 10^{-4}$	154,56
0,01	$5,5675 \cdot 10^{-4}$	8,98	$7,6530 \cdot 10^{-5}$	65,33

Tabla B.7: Modelo de Luo Rudy con $\Delta t = 0,02$ mseg, $V_L = 42,5$ cm/seg y $V_T = 12,5$ cm/seg

de difusión varia entre un 15 % para $h = 0,01$ cm y un 36 % para $h = 0,04$ cm respectivamente, mientras que en el sentido transversal la variación es de aproximadamente un 35 % para $h = 0,01$ cm y un 43 % para $h = 0,04$ cm respectivamente. En general se observa cambios más exagerados con el tamaño de malla para la dirección longitudinal que para dirección transversal.

La diferencia observada entre los coeficientes de difusión obtenidos con ambos

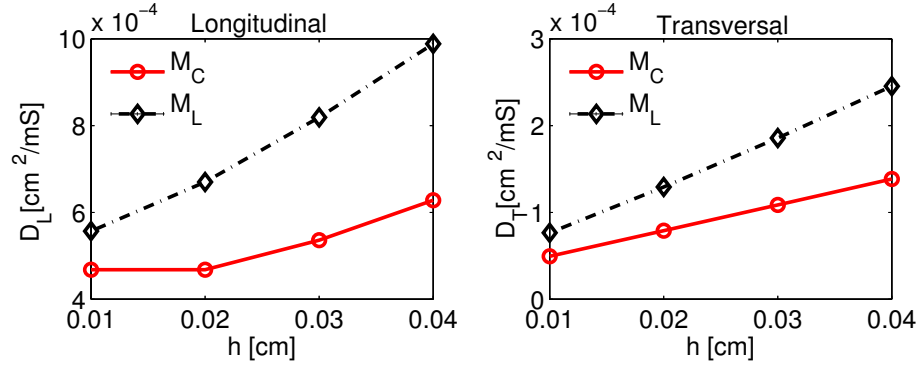


Figura B.2: Variación del coeficiente de difusión del modelo de Luo Rudy. Matriz de masa, M_C consistente, M_L integración nodal

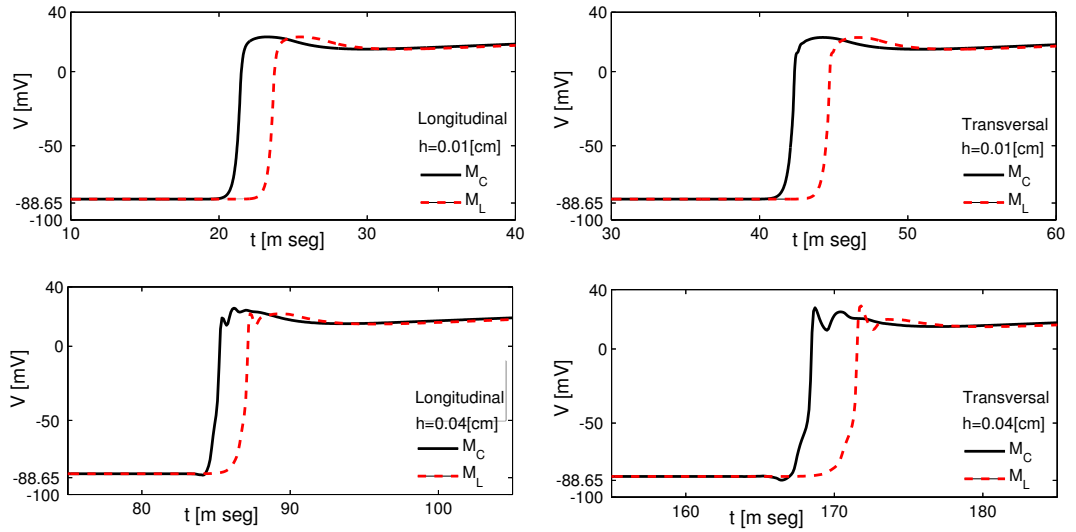


Figura B.3: PA del modelo de ten Tusscher. Matriz de masa, M_C consistente, M_L integración nodal. Las curvas están desplazadas para su visualización.

esquemas de integración de la matriz de masa es debida a que ninguno de los dos métodos numéricos aproxima en forma **precisa** la solución, i.e., un problema de discretización espacial. Si se tomara una malla más fina, ambos métodos darían el mismo resultado (el mismo coeficiente de difusión daría la misma velocidad de

propagación de la onda). Adicionalmente, resulta claro que es necesaria una mayor discretización espacial en el sentido transversal que en el longitudinal, debido a que el gradiente del potencial de acción es mayor.

Cuando se emplea una discretización pobre, aparecen oscilaciones espurias en el frente de depolarización. La Figura B.3 muestra el potencial de acción en una célula de un problema resuelto con diferentes resoluciones espaciales con el modelo de tenTusscher. Observe la aparición de la oscilación espuria para un tamaño de malla de $h = 0,04$ cm. Para el caso de la matriz de masa consistente aparecen más oscilaciones en el potencial de acción que cuando se usa una integración nodal. Esto es debido a que la matriz de masa consistente no es una m-matriz ¹. Estas oscilaciones van en aumento cuando se aumenta el tamaño de la malla. Estos fenómenos también se observan para el caso del modelo de Luo Rudy donde las oscilaciones es posible observarlas para tamaños de malla más pequeños que el modelo de ten Tusscher debido a las menores velocidades de propagación tal y como se observa en la Figura B.4.

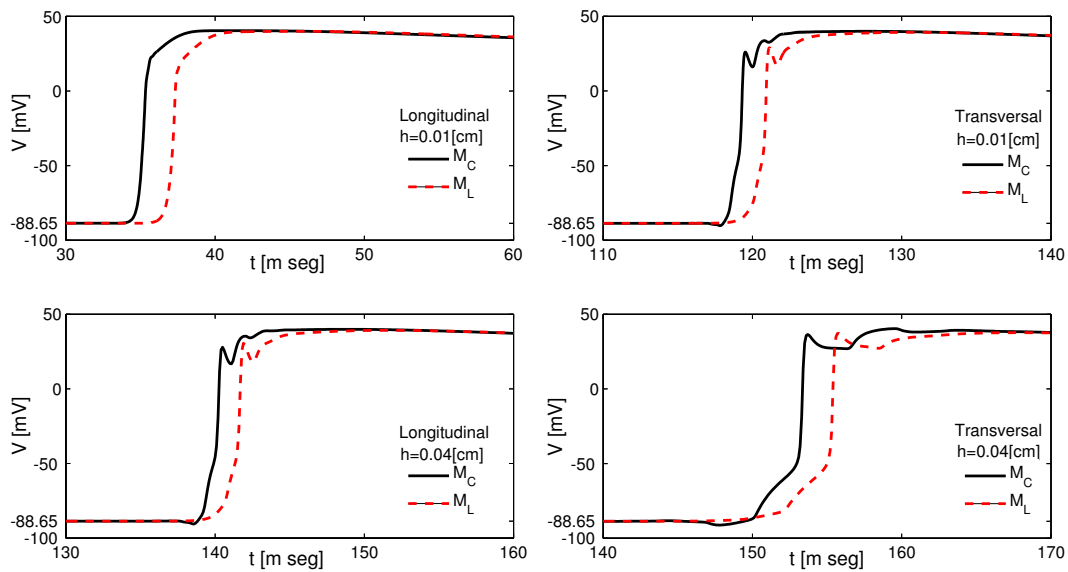


Figura B.4: PA del modelo de Luo Rudy. Matriz de masa, M_C consistente, M_L integración nodal. Las curvas están desplazadas para su visualización.

¹<http://planetmath.org/encyclopedia/MMatrix.html>

También se puede agregar que el método de Galerkin [41, 39, 40] estándar no resuelve este tipo de problemas adecuadamente, apareciendo oscilaciones espurias, si el parametro $h^2/(\Delta t D) \gg 1$. Los valores numérico de este parámetro está calculado en la tercera y la quinta columna de las tablas (B.6) a (B.7).

B.4. Conclusiones

Basandonos en los resultados presentados en la sección anterior podemos decir que es más conveniente usar una integración nodal por las siguientes razones:

1. Desaparece la oscilación en la base del potencial de acción.
2. Disminuye el número de oscilaciones espurias en la zona del máximo del potencial de acción, ver figuras B.3 y B.4, cuando se emplean tamaños de malla relativamente grandes.
3. La variación del coeficiente de difusión con la discretización espacial es prácticamente lineal en el rango de tamaños de malla de interés, haciendo fácil la tarea de ajustar el mismo para tamaños de malla intermedios.
4. No afecta la respuesta del modelo ya que el DPA_{90} es igual por ambos métodos, tanto para el modelo de Luo Rudy como para el de ten Tusscher.

APÉNDICE C

Método de Newton Raphson para el I_{ion}

C.1. Discretización de la Ecuación

La discretización por elementos finitos o diferencias finitas tratando en forma explícita al termino difusivo y en forma implícita al termino reactivo, nos conduce a la siguiente ecuación a resolver:

$$V^{n+1} = V^n - dt \cdot \mathbf{M}^{-1} \cdot \mathbf{K} \cdot V^n - dt \cdot \mathbf{M}^{-1} \cdot \widetilde{\mathbf{M}} \cdot I_{ion}(V^{n+1}, t), \quad (\text{C.1})$$

donde, \mathbf{M} es la matriz de masa, \mathbf{K} es la matriz de rigidez, $\widetilde{\mathbf{M}}$ simboliza el esquema de integración usado con el termino fuente e I_{ion} es el termino reactivo.

Si se discretiza de la misma manera el término de masa y el término reactivo la ecuación se reduce a:

$$V^{n+1} = \widetilde{\mathbf{K}}_r \cdot V^n - dt \cdot I_{ion}(V^{n+1}, t) \quad (\text{C.2})$$

donde, $\widetilde{\mathbf{K}}_r$ es $\mathbf{I} - \mathbf{M}^{-1} \cdot \mathbf{K} \cdot dt$.

El termino derecho esta compuesto por un término constante y una función no lineal, para poder resolver esta ecuación tenemos que recurrir a algunas de las técnica

de resolución de ecuaciones no lineales de manera de poder aproximar la solución de dicha ecuación.

C.2. Método de Newton Raphson

Para formular el problema necesitamos la ecuación del residuo, la cual se puede expresar como:

$$R(V) = V - \tilde{\mathbf{K}}_{\mathbf{r}} \cdot V^n + dt \cdot I_{ion}(V, t), \quad (\text{C.3})$$

el método consiste en hacer cero el residuo construyendo un modelo lineal de $R(V)$. Para ello hacemos un desarrollo de Taylor del residuo como:

$$\tilde{R}(V) = R(V^k) + \frac{\partial R}{\partial V} \cdot (V - V^k) = R(V^k) + R_V \cdot \Delta V, \quad (\text{C.4})$$

como nuestra hipótesis es que el residuo sea nulo ($\tilde{R}(V) = 0$), de la ecuación (C.4) podemos despejar ΔV , la cual tiene la siguiente expresión:

$$\Delta V = -\frac{R(V^k)}{R_V}, \quad (\text{C.5})$$

como podemos apreciar en (C.5) debemos de calcular R_V . Usando la ecuación del residuo (C.3), tenemos:

$$R_V = 1 + dt \cdot \frac{\partial(I_{ion})}{\partial V}, \quad (\text{C.6})$$

en forma discreta la ecuación anterior puede ser escrita como:

$$R_V = 1 + dt \cdot \frac{I_{ion}(V^k) - I_{ion}(V^{k-1})}{V^k - V^{k-1}} \quad (\text{C.7})$$

con lo cual el valor de nuestra incógnita para el próximo paso de tiempo es:

$$V^{k+1} = V^k + \Delta V = V^k - \frac{R(V^k) \cdot (V^k - V^{k-1})}{(V^k - V^{k-1}) + dt \cdot (I_{ion}(V^k) - I_{ion}(V^{k-1}))}. \quad (\text{C.8})$$

El método de Newton Raphson tiene orden de convergencia 2 pero en cada iteración tenemos que calcular $\partial R / \partial V$.

C.2.1. Algoritmo de Cálculo

1. Con V^n y $I_{ion}(V^n)$, se hace una predicción V^* usando la ecuación (C.1).
2. Con el potencial predicho V^* , calculo $I_{ion}(V^*)$.
3. Verifico el residuo usando la ecuación (C.3).
4. Si el $|R| \leq tol$, se toma la solución como buena. Fin.
5. Si el $|R| \geq tol$. Se calcula el incremento dV , calculando previamente $\partial R / \partial V$
6. Actualizamos la solución usando la ecuación (C.8)
7. Volver a 2.

Observaciones

1. El método de Newton Raphson tiene orden de convergencia 2, esto es $||\bar{x}^{k+1} - \bar{\alpha}|| \leq \lambda \cdot ||\bar{x}^k - \bar{\alpha}||^2$, donde $\lambda \geq 0$.
2. El orden de convergencia no es el único parámetro a tener en cuenta en la selección del método, a veces es preferible un orden menos que implique simplicidad en cada iteración.
3. En general los métodos lineales son más flexibles en la selección del valor inicial
4. Los métodos de orden 2 son exigentes con el valor inicial, esto es que debemos dar valores próximos a la solución.

APÉNDICE D

Modelo Ventricular de Luo Rudy II

Este apéndice recoge las ecuaciones del modelo de potencial de acción ventricular en miocitos de cobaya de Luo-Rudy desarrollado entre los años 1991 y 2000 [79, 77, 78, 136, 125, 30].

D.1. Preliminares

D.1.1. Potenciales Iónicos

$$E_X = \frac{RT}{zF} \log \frac{[X]_o}{[X]_i} \text{ para } X = Na^+, K^+, Ca^{2+}, \quad (D.1)$$

$$E_{Ks} = \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_o + p_{KNa}[Na^+]_o}{[K^+]_i + p_{KNa}[Na^+]_i}, \quad (D.2)$$

donde $R = 8,3143 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$, $F = 96485,3 \text{ C/mol}$, $T = 310 \text{ K}$, $[Na^+]_o = 140 \text{ mM}$, $[K^+]_o = 5,4 \text{ mM}$, $[Ca^{2+}]_o = 2 \text{ mM}$, $p_{KNa} = 0,01833$.

D.1.2. Ecuaciones de las compuertas

Las compuertas de los canales iónicos vienen descritas por ecuaciones de primer orden del tipo

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{s_\infty - s}{\tau_s}, \quad (\text{D.3})$$

donde s es la compuerta, s_∞ es el valor de estado estable de s , y τ_s es la constante de tiempo de la compuerta.

D.2. Corriente rápida de sodio (I_{Na})

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}) \quad (\text{D.4})$$

donde $G_{Na} = 16 \text{ mS}/\mu\text{F}$.

$$\alpha_m = \frac{0,32 (V+47,13)}{1 - e^{-0,1 (V+47,13)}}, \quad \beta_m = 0,08 e^{-\frac{V}{11}},$$

con $\tau_m = 1/(\alpha_m + \beta_m)$ y $m_\infty = \alpha_m/(\alpha_m + \beta_m)$.

$$\alpha_h = \begin{cases} 0,135 e^{-\frac{(80+V)}{6,8}} & \text{si } V < -40 \text{ mV}, \\ 0 & \text{si } V \geq -40 \text{ mV}. \end{cases}$$

$$\beta_h = \begin{cases} 3,56 e^{0,079V} + 3,1 \cdot 10^5 e^{0,35V} & \text{si } V < -40 \text{ mV}, \\ \frac{1}{0,13(1 + e^{\frac{V+10,66}{-11,11}})} & \text{si } V \geq -40 \text{ mV}, \end{cases}$$

con $\tau_h = 1/(\alpha_h + \beta_h)$ y $h_\infty = \alpha_h/(\alpha_h + \beta_h)$.

$$\alpha_j = \begin{cases} \frac{(V+37,78)(-1,2714 \cdot 10^5 e^{0,2444V} - 3,474 \cdot 10^{-5} e^{-0,04391V})}{1 + e^{0,311(V+79,23)}} & \text{si } V < -40, \text{ mV} \\ 0 & \text{si } V \geq -40 \text{ mV}. \end{cases}$$

$$\beta_j = \begin{cases} \frac{0,3 e^{(-2,535 \cdot 10^{-7} V)}}{1 + e^{-0,1 (V+32)}} & \text{si } V < -40 \text{ mV}, \\ \frac{0,1212 e^{-0,01052V}}{1 + e^{-0,1378 (V+40,14)}} & \text{si } V \geq -40 \text{ mV}, \end{cases}$$

con $\tau_j = 1/(\alpha_j + \beta_j)$ y $j_\infty = \alpha_j/(\alpha_j + \beta_j)$.

D.3. Corriente de calcio a través de los canales tipo L ($I_{Ca,L}$)

$$I_{Ca,L} = I_{Ca} + I_{Ca,K} + I_{Ca,Na} \quad (D.5)$$

donde:

$$I_{Ca} = d f f_{Ca} \bar{I}_{Ca}; \quad I_{Ca,K} = d f f_{Ca} \bar{I}_{Ca,K}; \quad I_{Ca,Na} = d f f_{Ca} \bar{I}_{Ca,Na}$$

$$\bar{I}_{Ca} = P_{Ca} Z_{Ca}^2 \frac{V F^2}{RT} \frac{[\gamma_{Ca}]_i [Ca^{2+}]_i e^{\left(Z_{Ca} \frac{V F}{RT} \right)} - [\gamma_{Ca}]_o [Ca^{2+}]_o}{e^{\left(Z_{Ca} \frac{V F}{RT} \right)} - 1} \quad (D.6)$$

donde $P_{Ca} = 5,4 \cdot 10^{-4}$ cm/s, $[\gamma_{Ca}]_i = 1$, $Z_{Ca} = 2$, $[\gamma_{Ca}]_o = 0,341$.

$$\bar{I}_{Ca,Na} = P_{Na} Z_{Na}^2 \frac{V F^2}{RT} \frac{[\gamma_{Na}]_i [Na^+]_i e^{\left(Z_{Na} \frac{V F}{RT} \right)} - [\gamma_{Na}]_o [Na^+]_o}{e^{\left(Z_{Na} \frac{V F}{RT} \right)} - 1} \quad (D.7)$$

donde $P_{Na} = 6,75 \cdot 10^{-7}$ cm/s, $[\gamma_{Na}]_i = 0,75$, $Z_{Na} = 1$, $[\gamma_{Na}]_o = 0,75$.

$$\bar{I}_{Ca,K} = P_K Z_K^2 \frac{V F^2}{RT} \frac{[\gamma_K]_i [K^+]_i e^{\left(Z_K \frac{V F}{RT} \right)} - [\gamma_K]_o [K^+]_o}{e^{\left(Z_K \frac{V F}{RT} \right)} - 1} \quad (D.8)$$

donde $P_K = 1,93 \cdot 10^{-7}$ cm/s, $[\gamma_K]_i = 0,75$, $Z_K = 1$, $[\gamma_K]_o = 0,75$.

$$\begin{aligned} d_\infty &= \frac{1}{1+e^{\frac{-(V+10)}{6,24}}}; & \tau_d &= d_\infty \frac{1-e^{\frac{-(V+10)}{6,24}}}{0,035(V+10)} \\ \alpha_d &= \frac{d_\infty}{\tau_d}; & \beta_d &= \frac{1-d_\infty}{\tau_d} \\ f_\infty &= \frac{1}{1+e^{\frac{(V+32)}{8}}} + \frac{0,6}{1+e^{\frac{(50-V)}{20}}}, & \tau_f &= \frac{1}{0,0197 e^{\{-[0,0337(V+10)]^2\}} + 0,02}, \\ \alpha_f &= \frac{f_\infty}{\tau_f}, & \beta_f &= \frac{1-f_\infty}{\tau_f}. \end{aligned}$$

$$f_{Ca} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[Ca^{2+}]_i}{K_{m,Ca}} \right)},$$

donde $K_{m,Ca} = 0,6$ $\mu\text{mol/L}$.

D.4. Corriente de Calcio a través de los canales tipo T ($I_{Ca,T}$)

$$I_{Ca,T} = G_{Ca,T} b^2 g (V - E_{Ca}) \quad (D.9)$$

donde: $G_{Ca(T)} = 0,05 \text{ mS}/\mu\text{F}$.

$$b_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{V+14}{10,8}}}, \quad \tau_b = 3,7 + \frac{6,1}{1 + e^{-\frac{(V+25)}{4,5}}}.$$

$$g_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(V+60)}{5,6}}}, \quad \tau_g = \begin{cases} 12 - 0,875 V & \text{si } V \leq 0 \text{ mV} \\ 12 & \text{si } V > 0 \text{ mV.} \end{cases}$$

D.5. Componente rapida de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Kr})

$$I_{Kr} = G_{Kr} \sqrt{\frac{[K^+]_o}{5,4}} X_r R (V - E_K), \quad (D.10)$$

donde $G_{Kr} = 0,02614 \text{ mS}/\mu\text{F}$.

$$X_{r\infty} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{(V+21,5)}{7,5}}}, \quad \tau_{Xr} = \frac{1}{\frac{0,00138(V+14,2)}{1 - e^{-0,123(V+14,2)}} + \frac{0,00061(V+38,9)}{e^{0,145(V+38,9)} - 1}}.$$

$$R = \frac{1}{1 + e^{\left(\frac{(V+9)}{22,4}\right)}}.$$

D.6. Componente lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Ks})

$$I_{Ks} = G_{Ks} \left(1 + \frac{0,6}{1 + \left(\frac{3,8 \cdot 10^{-5}}{[Ca^{2+}]_i} \right)^{1,4}} \right) X_{s1} X_{s2} (V - E_{Ks}), \quad (D.11)$$

donde $G_{Ks} = 0,433 \text{ mS}/\mu\text{F}$.

$$X_{s1\infty} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{V-1,5}{16,7}}}, \quad \tau_{xs1} = \frac{1}{\frac{7,19 \cdot 10^{-5}(V+30)}{1 - e^{-0,148(V+30)}} - \frac{1,31 \cdot 10^{-4}(V+30)}{1 - e^{0,0687(V+30)}}}.$$

$$X_{s2\infty} = X_{s1\infty}, \quad \tau_{xs2} = 4 \tau_{xs1}.$$

D.7. Corriente de potasio independiente del tiempo (I_{K1})

$$I_{K1} = G_{K1} \sqrt{\frac{[K^+]_o}{5,4}} K_{1\infty} (V - E_K), \quad (\text{D.12})$$

donde $G_{K1} = 0,75 \text{ ms}/\mu\text{F}$.

$$\alpha_{k1} = \frac{1,02}{1 + e^{0,2385(V - E_K - 59,215)}},$$

$$\beta_{k1} = \frac{0,49124 e^{0,08032(V - E_K + 5,476)} + e^{0,06175(V - E_K - 594,31)}}{1 + e^{-0,5143(V - E_K + 4,753)}},$$

$$K_{1\infty} = \frac{\alpha_{k1}}{\alpha_{k1} + \beta_{k1}}.$$

D.8. Corriente de meseta de potasio (I_{pK})

$$I_{pK} = G_{pK} K_p (V - E_K), \quad (\text{D.13})$$

donde $G_{pK} = 0,0183 \text{ mS}/\mu\text{F}$.

$$K_p = \frac{1}{1 + e^{\frac{(7,488 - V)}{5,98}}}.$$

D.9. Corriente del intercambiador sodio-calcio (I_{NaCa})

$$I_{NaCa} = C_1 \frac{e^{\gamma \frac{VF}{RT}} [Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_o - e^{(\gamma-1) \frac{VF}{RT}} [Na^+]_o^3 [Ca^{2+}]_i}{1 + C_2 e^{(\gamma-1) \frac{VF}{RT}} \left(e^{\frac{VF}{RT}} [Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_o + [Na^+]_o^3 [Ca^{2+}]_i \right)}, \quad (D.14)$$

donde $C_1 = 0,00025$, $C_2 = 0,0001$, y $\gamma = 0,15$.

D.10. Corriente de la bomba sodio-potasio (I_{NaK})

$$I_{NaK} = \bar{I}_{NaK} f_{NaK} \frac{1}{1 + \left(\frac{K_{m,Na i}}{[Na^+]_i} \right)^2} \frac{[K^+]_o}{[K^+]_o + K_{m,K o}}, \quad (D.15)$$

donde $\bar{I}_{NaK} = 2,25 \mu A / \mu F$, $K_{m,Na i} = 10 \text{ mmol/L}$, $K_{m,K o} = 1,5 \text{ mmol/L}$.

$$f_{NaK} = \frac{1}{1 + 0,1245 e^{-0,1 \frac{VF}{RT}} + 0,0365 \sigma e^{\frac{-VF}{RT}}},$$

con

$$\sigma = \frac{1}{7} \left[e^{\frac{[Na^+]_o}{67,3}} - 1 \right].$$

D.11. Corriente no especifica activada por calcio (I_{nsCa})

$$I_{nsCa} = I_{ns,K} + I_{ns,Na}. \quad (D.16)$$

$$I_{ns,K} = \frac{\bar{I}_{ns,K}}{1 + \left(\frac{K_{m,ns(Ca)}}{[Ca^{2+}]_i} \right)^3}, \quad (D.17)$$

$$\bar{I}_{ns,K} = P_{ns(Ca)} Z_K^2 \frac{V F^2}{RT} \frac{[\gamma_K]_i [K^+]_i e^{(Z_K \frac{VF}{RT})} - [\gamma_K]_o [K^+]_o}{e^{(Z_K \frac{VF}{RT})} - 1},$$

donde $[\gamma_K]_i = 0,75$, $[\gamma_K]_o = 0,75$ y $Z_K = 1$.

$$I_{ns,Na} = \frac{\bar{I}_{ns,Na}}{1 + \left(\frac{K_{m,ns(Ca)}}{[Na^+]_i} \right)^3}, \quad (D.18)$$

$$\bar{I}_{ns,Na} = P_{ns(Ca)} Z_{Na}^2 \frac{V F^2}{RT} \frac{[\gamma_{Na}]_i [Na^+]_i e^{(Z_{Na} \frac{V F}{RT})} - [\gamma_{Na}]_o [Na^+]_o}{e^{(Z_{Na} \frac{V F}{RT})} - 1},$$

donde $[\gamma_{Na}]_i = 0,75$, $[\gamma_{Na}]_o = 0,75$, $Z_{Na} = 1$, $P_{ns(Ca)} = 1,75 \cdot 10^{-7}$ cm/s, y $K_{m,ns(Ca)} = 1,2$ mol/L.

D.12. Corriente de potasio sensible a ATP (I_{KATP})

Esta corriente es importante en condiciones patológicas como la inhibición metabólica, hipoxia e isquemia. La formulación matemática que se ha utilizado es la propuesta por Ferrero [35].

$$I_{KATP} = \sigma g_0 p_0 f_{ATP} (V - E_{KATP}) \quad (D.19)$$

donde: I_{KATP} es la densidad de corriente por el canal
 σ es la densidad de canales
 g_0 es la conductancia unitaria, que depende de las concentraciones de K , M_g y N_a , de V , de la temperatura y del pH
 p_0 es la máxima probabilidad de apertura
 f_{ATP} es la fracción de canales abiertos, función de ATP y ADP
 V es el potencial de membrana
 E_{KATP} potencial de equilibrio

Los diferentes componentes de la corriente de potasio dependiente de ATP se detallan a continuación:

$$g_0 = \lambda_0 f_M f_N f_T$$

- **Conductancia máxima del canal (λ_0).** Corresponde a conductancia máxima del canal cuando los demás factores son iguales a la unidad y ella varia con la concentración de potasio como:

$$\lambda_0 = 35,375 \left(\frac{[K^+]_o}{5,4} \right)^{0,24}$$

en las que λ_0 está en pS y $[K]_o$ en mM

- **Factor de bloqueo de ion Magnesio (f_M).** El magnesio provoca un bloqueo del canal dependiente de voltaje y su formulación se basa en la ecuación de Hill.

$$f_M = \frac{1}{1 + \left(\frac{[M_g^{+2}]_i}{K_{h,M_g}} \right)^n} \quad n = 1$$

$$K_{h,M_g} = K_{h,M_g}^0 e^{-\frac{2\delta_{M_g} F}{RT} V} \quad 0,31 \sqrt{[K^+]_o + 5}$$

δ_{M_g} es la distancia eléctrica y su valor es 0.32 y el parámetro K_{h,M_g}^0 es 2.1 mM .

- **Factor de bloqueo de ion Sodio (f_N).** El sodio provoca un bloqueo del canal dependiente de voltaje y su formulación obedece la ecuación de Hill.

$$f_N = \frac{1}{1 + \left(\frac{[N_a^{+2}]_i}{K_{h,N_a}} \right)^n} \quad n = 2$$

$$K_{h,N_a} = K_{h,N_a}^0 e^{-\frac{2\delta_{N_a} F}{RT} V}$$

δ_{N_a} es la distancia eléctrica y su valor es 0.352 y el parámetro K_{h,N_a}^0 es 25.9 mM

- **Factor de dependencia de la temperatura (f_T).** La temperatura afecta la activación de los canales de potasio dependientes de ATP y su formulación es debida a Horie con ajustes a valores experimentales [Horie et al. 1987].

$$f_T = Q_{10}^{\frac{T-T_o}{10}}$$

donde $Q_{10} = 1,3$ y $T_o = 35,5^\circ$.

La máxima probabilidad de apertura del canal p_0 es de 0.91.

La fracción de canales abiertos (f_{ATP}) oscila entre cero y uno y se ve afectada por la concentración del ion Magnesio, de lactato, del pH intracelular pero esencialmente de las concentraciones de ADP y ATP. La influencia del ATP intracelular es gobernada por una ecuación tipo Hill.

$$f_M = \frac{1}{1 + \left(\frac{[ATP]_i}{K_m}\right)^H}$$

H es el exponente de Hill y K_m es la constante de semisaturación, los cuales adoptan diferentes valores en función de la concentración de ADP (en mM)

$$K_m = 35,8 + 17,9[ADP]_i^{0,256}$$

$$H = 1,3 + 0,7 e^{-0,09 [ADP]_i}$$

Finalmente el potencial de equilibrio del canal de potasio dependiente de ATP viene dado por la ecuación de Nernst para el ion potasio, puesto que es el único ión al que es permeable el canal en miocitos ventriculares y su relación es:

$$E_{KATP} = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \right)$$

D.13. Corriente de la bomba de calcio (I_{pCa})

$$I_{pCa} = \bar{I}_{pCa} \frac{[Ca^{2+}]_i}{K_{m,pCa} + [Ca^{2+}]_i}, \quad (D.20)$$

donde $\bar{I}_{pCa} = 1,15 \mu A/\mu F$ y $K_{m,pCa} = 0,5 \mu mol/L$.

D.14. Corriente de fondo de calcio ($I_{Ca,b}$)

$$I_{Ca,b} = G_{Ca,b} (V - E_{Ca}), \quad (D.21)$$

donde $G_{Ca,b} = 0,003016 mS/\mu F$.

D.15. Corriente de fondo de sodio ($I_{Na,b}$)

$$I_{Na,b} = G_{Na,b} (V - E_{Na}), \quad (D.22)$$

donde $G_{Na,b} = 0,00141 \text{ mS}/\mu\text{F}$.

D.16. Dinámica del Sodio y Potasio

$$\frac{d[Na^+]_i}{dt} = -\frac{I_{Na} + I_{Na,b} + 3I_{CaNa} + 3I_{NaK} + \bar{I}_{Ca,Na} + I_{ns,Na}}{LcF}, \quad (D.23)$$

$$\frac{d[K^+]_i}{dt} = -\frac{I_{Kr} + I_{Ks} + I_{K1} + I_{pK} + 2I_{NaK} + \bar{I}_{Ca,K} + I_{ns,K} + I_{KATP}}{LcF}, \quad (D.24)$$

donde $Lc = 16,849 \mu\text{m}$.

D.17. Dinámica del Calcio

D.17.1. Almacenes de Calcio en el mioplasma (Troponina [TRPN] y Calmodulina [CMDN])

$$TRPN = \overline{TRPN} \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + K_{m,TRPN}}, \quad (D.25)$$

donde $\overline{TRPN} = 70 \mu\text{M}$ y $K_{m,TRPN} = 0,5 \mu\text{M}$.

$$CMDN = \overline{CMDN} \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + K_{m,CMDN}}, \quad (D.26)$$

donde $\overline{CMDN} = 50 \mu\text{M}$ y $K_{m,CMDN} = 2,38 \mu\text{M}$.

D.17.2. Corriente de calcio en el Retículo Sarcoplásmico

Liberación de calcio del JSR inducida por calcio Las siguientes relaciones modelan el vaciado de calcio desde el retículo Sarcoplásmico inducido por la concentración de calcio intracelular. El modelo considera que la cantidad de calcio liberado desde el JSR depende de la cantidad de Calcio que entra en la célula durante los dos primeros ms tras la despolarización de la membrana

$$(I_{rel})_{JSR-OV} = G_{rel} ([Ca^{2+}]_{JSR} - [Ca^{2+}]_i) \quad (D.27)$$

Si $\Delta[Ca^{2+}]_{i,2} > \Delta[Ca^{2+}]_{i,th}$, 2 ms después del instante de alcanzar la derivada máxima del potencial de acción,

$$G_{rel} = \overline{G_{rel}} \frac{(\Delta[Ca^{2+}]_{i,2} - \Delta[Ca^{2+}]_{i,th})}{K_{m,rel} + \Delta[Ca^{2+}]_{i,2} - \Delta[Ca^{2+}]_{i,th}} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_{on}}}\right) e^{-\frac{t}{\tau_{off}}}$$

donde $\Delta[Ca^{2+}]_{i,th} = 0,18 \mu\text{M}$, $\tau_{on} = \tau_{off} = 2 \text{ ms}$, $K_{m,rel} = 0,8 \mu\text{M}$, $\overline{G_{rel}} = 60 \text{ ms}^{-1}$.

Si $\Delta[Ca^{2+}]_{i,2} < \Delta[Ca^{2+}]_{i,th}$, 2 ms después del instante de alcanzar la derivada máxima del potencial de acción,

$$G_{rel} = 0.$$

Almacén de calcio en JSR La Calsecuestrina almacenada en el JSR se modela mediante:

$$CSQN = \overline{CSQN} \frac{[Ca^{2+}]_{JSR}}{[Ca^{2+}]_{JSR} + K_{m,CSQN}} \quad (D.28)$$

donde $\overline{CSQM}s = 10 \text{ mM}$ y $K_{m,CSQN} = 0,8 \text{ mM}$.

Liberación de calcio del JSR bajo condiciones de sobrecarga de calcio

El modelo considera un mecanismo adicional de liberación de calcio desde el JSR. Cuando la concentración de calcio almacenado por calsecuestrina supera un valor umbral (8,25 mM), se produce la liberación de calcio [30]

$$(I_{rel})_{CICR} = g_{rel} RyR_{open} RyR_{close} ([Ca^{2+}]_{JSR} - [Ca^{2+}]_i). \quad (D.29)$$

$$g_{rel} = \frac{\overline{g_{rel}}}{1 + e^{\frac{I_{Ca(L)} + I_{Ca,b} + I_{p(Ca)} + I_{Ca(T)} - 2 I_{NaCa} + 5}{0,9}}},$$

$$RyR_{open} = \frac{1}{1+e^{-\frac{t-4}{\tau_{open}}}}, \quad RyR_{close} = 1 - \frac{1}{1+e^{-\frac{t-4}{\tau_{close}}}},$$

donde $\tau_{open} = \tau_{close} = 0,5$ y $\bar{g}_{rel} = 150$. El valor para t es establecido en cero en el tiempo para el que dV/dt es máxima.

Corriente de calcio en el NSR

$$I_{up-leak} = I_{up} - I_{leak}. \quad (D.30)$$

$$I_{up} = \bar{I}_{up} \frac{[Ca^{2+}]_i}{[Ca^{2+}]_i + K_{m,up}}, \quad (D.31)$$

donde $\bar{I}_{up} = 0,00875$ mM/ms y $K_{m,up} = 0,92$ mM.

$$I_{leak} = K_{leak} [Ca^{2+}]_{NSR}, \quad (D.32)$$

$$K_{leak} = \frac{\bar{I}_{up}}{[Ca^{2+}]_{NSR}},$$

donde $[Ca^{2+}]_{NSR} = 15$ mM.

Flujo de calcio del NSR al JSR

$$I_{tr} = \frac{[Ca^{2+}]_{NSR} - [Ca^{2+}]_{JSR}}{\tau_{tr}}, \quad (D.33)$$

donde $\tau_{tr} = 180$ ms.

APÉNDICE E

Modelo Ventricular de ten Tusscher

Este apéndice describe las ecuaciones básicas que gobiernan el modelo ventricular humano formulado por tenTusscher en las versiones de 2004 y 2006 [116, 117].

E.1. Preliminares

E.1.1. Potenciales Iónicos

$$E_X = \frac{RT}{zF} \log \frac{[X]_o}{[X]_i} \quad \text{para } X = Na^+, K^+, Ca^{2+}, \quad (E.1)$$

$$E_{Ks} = \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_o + p_{KNa}[Na^+]_o}{[K^+]_i + p_{KNa}[Na^+]_i}, \quad (E.2)$$

donde $R = 8,3143 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$, $F = 96485,3 \text{ C/mol}$, $T = 310 \text{ K}$, $[Na^+]_o = 140 \text{ mM}$, $[K^+]_o = 5,4 \text{ mM}$, $[Ca^{2+}]_o = 2 \text{ mM}$, $p_{KNa} = 0,03$.

E.1.2. Ecuaciones de las compuertas

Las compuertas de los canales iónicos vienen descritas por ecuaciones de primer orden del tipo

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{s_\infty - s}{\tau_s}, \quad (\text{E.3})$$

donde s es la compuerta, s_∞ es el valor de estado estable de s , y τ_s es la constante de tiempo de la compuerta.

E.2. Corriente rápida de sodio (I_{Na})

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}) \quad (\text{E.4})$$

donde, $G_{Na} = 14,838$ nS/pF es la conductancia máxima del canal de sodio. Para las compuertas se tiene:

$$\begin{aligned} m_\infty &= \frac{1}{[1 + e^{(-56,86-V)/9,03}]^2}, \\ \alpha_m &= \frac{1}{1 + e^{(-60-V)/5}}, \\ \beta_m &= \frac{0,1}{1 + e^{(V+35)/5}} + \frac{0,1}{1 + e^{(V-50)/200}}, \end{aligned}$$

con $\tau_m = \alpha_m \beta_m$.

$$\begin{aligned} h_\infty &= \frac{1}{[1 + e^{(V+71,55)/7,43}]^2}, \\ \alpha_h &= \begin{cases} 0,057e^{-(V+80)/6,8} & \text{si } V < -40 \text{ mV}, \\ 0 & \text{si } V \geq -40 \text{ mV}, \end{cases} \\ \beta_h &= \begin{cases} 2,77e^{0,079V} + 3,1 \cdot 10^5 e^{0,3485V} & \text{si } V < -40 \text{ mV}, \\ \frac{0,77}{0,13[1 + e^{-(V+10,66)/11,1}]} & \text{si } V \geq -40 \text{ mV}, \end{cases} \end{aligned}$$

con $\tau_h = 1/(\alpha_h + \beta_h)$.

$$j_\infty = \frac{1}{[1 + e^{(V+71,55)/7,43}]^2},$$

$$\alpha_j = \begin{cases} \frac{\left(\begin{array}{l} -2,5428 \cdot 10^4 e^{0,2444V} \\ -6,948 \cdot 10^{-6} e^{-0,04391V} \end{array} \right) (V + 37,78)}{1 + e^{0,311(V+79,23)}} & \text{si } V < -40 \text{ mV}, \\ 0 & \text{si } V \geq -40 \text{ mV}, \end{cases}$$

$$\beta_j = \begin{cases} \frac{0,02424 e^{-0,01052V}}{1 + e^{-0,1378(V+40,14)}} & \text{si } V < -40 \text{ mV}, \\ \frac{0,6 e^{0,057V}}{1 + e^{-0,1(V+32)}} & \text{si } V \geq -40 \text{ mV}, \end{cases}$$

con $\tau_j = 1/(\alpha_j + \beta_j)$.

E.3. Corriente de calcio a través de los canales tipo L ($I_{ca,L}$)

$$I_{Ca,L} = G_{CaL} df f_2 f_{cass} \frac{(V - 15)F^2}{RT} \frac{[Ca^{2+}]_{ss} e^{2(V-15)F/RT} - 4[Ca^{2+}]_o}{e^{2(V-15)F/RT} - 1}, \quad (\text{E.5})$$

donde $G_{CaL} = 3,98 \cdot 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{ms}^{-1} \cdot \mu\text{F}^{-1}$.

$$d_\infty = \frac{1}{1 + e^{-(8+V)/7,5}},$$

$$\alpha_d = 0,25 + \frac{1,4}{1 + e^{-(35+V)/13}},$$

$$\beta_d = \frac{1,4}{1 + e^{(V+5)/5}},$$

$$\gamma_d = \frac{1}{1 + e^{(50-V)/20}},$$

con $\tau_d = \alpha_d \beta_d + \gamma_d$.

$$f_\infty = \frac{1}{1 + e^{(V+20)/7}},$$

$$\alpha_f = 1102,5 e^{-\left(\frac{V+27}{15}\right)^2},$$

$$\beta_f = \frac{200}{1 + e^{(13-V)/10}},$$

$$\gamma_f = 20 + \frac{180}{1 + e^{(V+30)/10}},$$

$$\text{con } \tau_f = \alpha_f + \beta_f + \gamma_f.$$

$$f_{2\infty} = 0,33 + \frac{0,67}{1 + e^{(V+35)/7}},$$

$$\alpha_{f2} = 600e^{-\frac{(V+25)^2}{170}},$$

$$\beta_{f2} = \frac{31}{1 + e^{(25-V)/10}},$$

$$\gamma_{f2} = \frac{16}{1 + e^{(V+30)/10}},$$

$$\text{con } \tau_{f2} = \alpha_{f2} + \beta_{f2} + \gamma_{f2}.$$

$$f_{cass\infty} = 0,4 + \frac{0,6}{1 + \left(\frac{[Ca^{2+}]_{ss}}{0,05} \right)^2},$$

$$\tau_{fcass} = 2 + \frac{80}{1 + \left(\frac{[Ca^{2+}]_{ss}}{0,05} \right)^2}.$$

E.4. Corriente transitoria de salida (I_{to}).

$$I_{to} = G_{to}rs(V - E_K), \quad (\text{E.6})$$

donde

$$G_{to} = \begin{cases} 0,294 \text{ nS/pF} & \text{para epi y mid} \\ 0,073 \text{ nS/pF} & \text{para endo.} \end{cases}$$

$$r_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{(20-V)/6}},$$

$$\tau_r = 0,8 + 9,5e^{-(V+40)^2/1800}.$$

Para células epicardiales y del mid-miocardio se tiene

$$s_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{(20+V)/5}},$$

$$\tau_s = 3 + 85e^{-(V+45)^2/320} + \frac{5}{1 + e^{(V-20)/5}}.$$

Para células endocardiales se tiene

$$s_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{(28+V)/5}}$$

$$\tau_s = 8 + 1000e^{-(V+67)^2/1000}.$$

E.5. Componente rapida de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Kr})

$$I_{Kr} = G_{Kr} \sqrt{\frac{[K^+]_o}{5,4}} x_{r1} x_{r2} (V - E_K), \quad (\text{E.7})$$

done $G_{Kr} = 0,153 \text{ nS/pF}$.

$$x_{r1\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(26+V)/7}},$$

$$\alpha_{xr1} = \frac{450}{1 + e^{-(45+V)/10}},$$

$$\beta_{xr1} = \frac{6}{1 + e^{(V+30)/11,5}},$$

con $\tau_{xr1} = \alpha_{xr1} \beta_{xr1}$.

$$x_{r2\infty} = \frac{1}{1 + e^{(88+V)/24}},$$

$$\alpha_{xr2} = \frac{3}{1 + e^{-(60+V)/20}},$$

$$\beta_{xr2} = \frac{1,12}{1 + e^{(V-60)/20}},$$

con $\tau_{xr2} = \alpha_{xr2} \beta_{xr2}$.

E.6. Componente lenta de la corriente diferida rectificadora de potasio (I_{Ks})

$$I_{Ks} = G_{Ks} x_s^2 (V - E_{Ks}), \quad (\text{E.8})$$

donde

$$G_{Ks} = \begin{cases} 0,392 \text{ nS/pF} & \text{para endo y epi} \\ 0,098 \text{ nS/pF} & \text{para mid.} \end{cases}$$

$$x_{s\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(5+V)/14}},$$

$$\alpha_{xs} = \frac{1400}{\sqrt{1 + e^{(5-V)/6}}},$$

$$\beta_{xs} = \frac{1}{1 + e^{(V-35)/15}},$$

con $\tau_{xs} = \alpha_{xs}\beta_{xs} + 80$.

E.7. Corriente de potasio independiente del tiempo (I_{K1})

$$I_{K1} = G_{K1} \sqrt{\frac{[K^+]_o}{5,4}} x_{K1\infty} (V - E_K), \quad (\text{E.9})$$

donde $G_{K1} = 5,405 \text{ nS/pF}$.

$$\alpha_{K1} = \frac{0,1}{1 + e^{0,06(V-E_K-200)}},$$

$$\beta_{K1} = \frac{3e^{0,0002(V-E_K+100)} + e^{0,1(V-E_K-10)}}{1 + e^{-0,5(V-E_K)}},$$

con $x_{K1\infty} = \alpha_{K1}/(\alpha_{K1} + \beta_{K1})$.

E.8. Corriente del intercambiador sodio-calcio (I_{NaCa})

$$I_{NaCa} = k_{NaCa} \frac{e^{\gamma VF/RT} [Na^+]_i^3 [Ca^{2+}]_o - e^{(\gamma-1)VF/RT} [Na^+]_o^3 [Ca^{2+}]_i \alpha}{(K_{mNa}^3 + [Na^+]_o^3)(K_{mCa} + [Ca^{2+}]_o)(1 + k_{sat} e^{(\gamma-1)VF/RT})}, \quad (E.10)$$

donde $k_{NaCa} = 1000$ pA/pF, $k_{sat} = 0,1$, $\gamma = 0,35$, $\alpha = 2,5$, $K_{mNa} = 87,5$ mM, $K_{mCa} = 1,38$ mM.

E.9. Corriente de la bomba sodio-potasio (I_{NaK})

$$I_{NaK} = P_{NaK} \frac{[K^+]_o [Na^+]_i}{([K^+]_o + K_{mK})([Na^+]_i + K_{mNa})(1 + 0,1245e^{-0,1VF/RT} + 0,0353e^{-VF/RT})}, \quad (E.11)$$

donde $P_{NaK} = 2,724$ pA/pF, $K_{mNa} = 40$ mM, y $K_{mK} = 1$ mM.

E.10. Corriente de meseta de potasio (I_{pK})

$$I_{pK} = G_{pK} \frac{V - E_K}{1 + e^{(25-V)/5,98}}, \quad (E.12)$$

donde $G_{pK} = 0,0146$ nS/pF.

E.11. Corriente de meseta de calcio (I_{pCa})

$$I_{pCa} = G_{pCa} \frac{[Ca^{2+}]_i}{K_{pCa} + [Ca^{2+}]_i}, \quad (E.13)$$

donde $G_{pCa} = 0,1238$ nS/pF y $K_{pCa} = 0,0005$ mM.

E.12. Corriente de fondo de calcio ($I_{Ca,b}$)

$$I_{Ca,b} = G_{Ca,b}(V - E_{Ca}), \quad (\text{E.14})$$

donde $G_{Ca,b} = 0,000592 \text{ nS/pF}$.

E.13. Corriente de fondo de sodio ($I_{Na,b}$)

$$I_{Na,b} = G_{Na,b}(V - E_{Na}), \quad (\text{E.15})$$

donde $G_{Na,b} = 0,000290 \text{ nS/pF}$.

E.14. Dinámicas de Sodio y Potasio

$$\frac{d[Na^+]_i}{dt} = -\frac{I_{Na} + I_{Na,b} + 3I_{NaK} + 3I_{NaCa}}{V_c F}, \quad (\text{E.16})$$

$$\frac{d[K^+]_i}{dt} = -\frac{I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} - 2I_{NaK} + I_{pK} + I_{KATP} + I_{stim} - I_{ax}}{V_c F}, \quad (\text{E.17})$$

donde $V_c = 16,404 \text{ } \mu\text{m}^3$.

E.15. Dinámica del Calcio

En lo que sigue, $[Ca^{2+}]_{itotal}$ es la concentración total de Ca^{2+} en el citoplasma (libre y almacenado); $[Ca^{2+}]_{SRtotal}$ es la concentración total de Ca^{2+} en el Retículo Sarcoplásmico (RS); $[Ca^{2+}]_{SStotal}$ es la concentración total de Ca^{2+} en el Subespacio (SS); $[Ca^{2+}]_i$ es la concentración de Ca^{2+} libre en el citoplasma; $[Ca^{2+}]_{SR}$ es la concentración de Ca^{2+} libre en el RS; $[Ca^{2+}]_{SS}$ es la concentración de Ca^{2+} libre en el SS; I_{rel} es la corriente de fuga de Ca^{2+} del RS; I_{xfer} es la corriente difusiva de Ca^{2+} entre el SS y el citoplasma; O es la proporción de canales abiertos de I_{rel} ; y R es la proporción de canales cerrados de I_{rel} .

$$I_{leak} = V_{leak}([Ca^{2+}]_{SR} - [Ca^{2+}]_i), \quad (\text{E.18})$$

donde $V_{leak} = 0,00036$ mM/ms.

$$I_{up} = \frac{V_{maxup}}{1 + K_{up}^2/[Ca^{2+}]_i^2}, \quad (E.19)$$

donde $V_{maxup} = 0,006375$ mM/ms, $K_{up} = 0,00025$ mM.

$$I_{rel} = V_{rel}O([Ca^{2+}]_{SR} - [Ca^{2+}]_{SS}), \quad (E.20)$$

donde $V_{rel} = 40,8$ mM/ms.

$$I_{xfer} = V_{xfer}O([Ca^{2+}]_{SS} - [Ca^{2+}]_i), \quad (E.21)$$

donde $V_{xfer} = 0,0038$ mM/ms.

$$O = \frac{k_1[Ca^{2+}]_{SS}^2 R}{k_3 + k_1[Ca^{2+}]_{SS}^2}, \quad (E.22)$$

$$\frac{dR}{dt} = -k_2[Ca^{2+}]_{SS}R + k_4(1 - R), \quad (E.23)$$

$$k_1 = \frac{k'_1}{k_{casr}}, \quad k_2 = k'_2 k_{casr},$$

$$k_{casr} = \max_{sr} - \frac{\max_{sr} - \min_{sr}}{1 + (EC/[Ca^{2+}]_{SR})^2},$$

donde $k'_1 = 0,15$ mM⁻²ms⁻¹, $k'_2 = 0,045$ mM⁻²ms⁻¹, $k_3 = 0,06$ ms⁻¹, $k_4 = 0,000015$ ms⁻¹, $\max_{sr} = 2,5$, $\min_{sr} = 1$, $EC = 1,5$ mM.

$$[Ca^{2+}]_{ibufc} = [Ca^{2+}]_{itotal} - [Ca^{2+}]_i = \frac{[Ca^{2+}]_i \cdot \text{Buf}_c}{[Ca^{2+}]_i + K_{bufc}}, \quad (E.24)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{itotal}}{dt} = -\frac{I_{Ca,b} + I_{pCa} - 2I_{NaCa}}{2V_c F} + \frac{V_{sr}}{V_c}(I_{leak} - I_{up}) + I_{xfer}, \quad (E.25)$$

$$[Ca^{2+}]_{srbufsr} = [Ca^{2+}]_{SRtotal} - [Ca^{2+}]_{sr} = \frac{[Ca^{2+}]_{sr} \cdot \text{Buf}_{sr}}{[Ca^{2+}]_{sr} + K_{bufsr}}, \quad (E.26)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{SRtotal}}{dt} = (I_{up} - I_{leak} - I_{rel}) \quad (E.27)$$

$$[Ca^{2+}]_{ssbufss} = [Ca^{2+}]_{SStotal} - [Ca^{2+}]_{ss} = \frac{[Ca^{2+}]_{ss} \cdot Buf_{ss}}{[Ca^{2+}]_{ss} + K_{bufss}}, \quad (E.28)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{SStotal}}{dt} = -\frac{I_{CaL}}{2V_{ss}F} + \frac{V_{sr}}{V_{ss}}I_{rel} - \frac{V_c}{V_{ss}}I_{xfer}, \quad (E.29)$$

donde $Buf_c = 0,2$ mM, $Buf_{sr} = 10$ mM, $Buf_{ss} = 0,4$ mM, $K_{bufc} = 0,001$ mM, $K_{bufsr} = 0,3$ mM, $K_{bufss} = 0,00025$ mM, $V_{sr} = 1,094$ μm^3 , $V_{ss} = 0,05468$ μm^3 .

Bibliografía

- [1] Akar F G, Yan G X, Antzelevitch C, Rosenbaum D S Unique topographical distribution of M cells underlies reentrant mechanism of torsade de pointes in the long-qt syndrome. *Circulation*, 105(10):1247–1253, 2002.
- [2] Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, R Keith, Watson J D. *Biología molecular de la célula*. Omega S.A., 2002.
- [3] Allen D G, Morris P G , Orchard C H, Pirolo J S. A nuclear magnetic resonance study of metabolism in the ferret heart during hypoxia and inhibition of glycolysis. *J Physiol*, 361(1):185–204, 1985.
- [4] Allesie M A, Bonke F I, Schopman F J. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. iii. the "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ. Res.*, 41:9 – 18, 1977.
- [5] Antzelevitch C. Heterogeneity of cellular repolarization in LQTS: the role of M cells. *Eur Heart J Suppl*, 3(1):2–16, 2001.
- [6] Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky S H, Lukas A, Krishnan S C, Di Diego J M, Gintant G A, Liu D W. Heterogeneity within the ventricular wall. electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and m cells. *Circ Res*, 69(6):1427–1449, 1991.

-
- [7] Antzelevitch C, Fish J. Electrical heterogeneity within the ventricular wall. *Basic Res Cardiol*, 96(6):517–527, 2001.
 - [8] Antzelevitch C, Shimizu W, Yan G X, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko V V, Burashnikov A, Diego J, Saffitz J, Thomas G P. The M cell: Its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 10(8):1124–1152, 1999.
 - [9] Beaumont J, Davidenko N, Davidenko J M, Jalife J. Spiral waves in two-dimensional models of ventricular muscle: Formation of a stationary core. *Biophys J*, 75(1):1–14, 1998.
 - [10] Beeler G W, Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J Physiol*, 268(1):177–210, 1977.
 - [11] Bueno-Orovio A. *Mathematical modeling and spectral simulation of genetic diseases in the human heart*. PhD thesis, Department of Mathematics University of Castilla-La Mancha, 2007.
 - [12] Bueno-Orovio A, Cherry E M, Fenton F H. Minimal model for human ventricular action potentials in tissue. *J Theor Biol*, 253(3):544–560, 2008.
 - [13] Buttari A, Filippone S. *PSBLAS 2.3 User's guide*. University of Rome and Tor Vergata, 2008.
 - [14] Carey G F, Spotz W F. Higher-order compact mixed methods. *Comm Num Meth Eng*, 13(7):553–564, 1997.
 - [15] Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: From channels to arrhythmias. *Physiol. Rev.*, 79(3):917–1017, 1999.
 - [16] Chapman S. *Fortran 95/2003 for Scientists And Engineers (Paperback)*. McGraw-Hill, 2007.
 - [17] Chung T J. *Computational Fluid Dynamics*. Cambridge University Press ISBN 0-521-59416-2, 2002.
 - [18] Clark R B, Bouchard R A , Salinas-Stefanon E, Sanchez-Chapula j, Giles W R. Heterogeneity of action potential waveforms and potassium currents in rat ventricle. *Cardiovasc Res*, 27(10):1795–1799, 1993.

- [19] Clerc L. Directional difference in impulse spread in trabecular muscle from mammalian heart. *J Physiol (London)* 225:335–346, 1976.
- [20] Cole W C, McPherson C D, Sontag D. Atp-regulated k⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circ Res*, 69(3):571–581, 1991.
- [21] Colli-Franzone P, Pavarino L. A parallel solver for reaction-diffusion systems in computational electrocardiology. *Math Mod Meth in Appl Sci*, 14:883–911, 2004.
- [22] Colli Franzone P, Deuffhard P, Erdmann B, Lang J, Pavarino L F. Adaptivity in space and time for reaction-diffusion systems in electrocardiology. *SIAM J Sci Comput*, 28(3): 942-962, 2006.
- [23] Coronel R, Fiolet J W, Wilms-Schopman F J, Schaapherder A F, Johnson T A, Gettes L S, Janse M J. Distribution of extracellular potassium and its relation to electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia in the isolated perfused porcine heart. *Circulation*, 77(5):1125–1138, 1988.
- [24] Coronel R. Heterogeneity in extracellular potassium concentration during early myocardial ischaemia and reperfusion: implications for arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*, 28(6):770–777, 1994.
- [25] Coronel R, Wilms-Schopman F J G, Dekker L R C, Janse M J. Heterogeneities in [K⁺]_o and t_q potential and the inducibility of ventricular fibrillation during acute regional ischemia in the isolated perfused porcine heart. *Circulation*, 92(1):120–129, 1995.
- [26] Davidenko J M, Salomonsz R, Pertsov A M, Baxter W T, and Jalife J. Effects of pacing on stationary reentrant activity : Theoretical and experimental study. *Circ Res*, 77(6):1166–1179, 1995.
- [27] DiFrancesco D, Noble D. A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 307(1133):353–398, 1985.
- [28] DiMasi J A, Hansen R W, Grabowski H G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ*, 22(2):151–185, 2003.

- [29] Drouin E, Charpentier F, Gauthier C, Laurent K, Le-Marec H. Electrophysiologic characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: Evidence for presence of M cells. *J Am Coll Cardiol*, 26(1):185–192, 1995.
- [30] Faber G M, Rudy Y. Action potential and contractility changes in $[Na^+]_i$ overloaded cardiac myocytes: A simulation study. *Biophys. J.*, 78(5):2392–2404, 2000.
- [31] Fedida D and Giles W R. Regional variations in action potentials and transient outward current in myocytes isolated from rabbit left ventricle. *J Physiol*, 442(1):191–209, 1991.
- [32] Felippa C. *Introduction to Finite Element Methods*. Department of Aerospace Engineering Sciences University of Colorado at Boulder, 2007.
- [33] Fenton F H. Numerical simulations of cardiac dynamics. what can we learn from simple and complex models. In *Comput Cardiol 2000*, pp. 251–254, 2000.
- [34] Fenton F, Karma A. Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation. *Chaos*, 8(1):20–47, 1998.
- [35] Ferrero J M (Jr), Saiz J, Ferrero J M, Thakor N V. Simulation of action potentials from metabolically impaired cardiac myocytes: Role of atp-sensitive K^+ current. *Circ Res*, 79(2):208–221, 1996.
- [36] Ferrero J M (Jr), Trenor B, Saiz J, Montilla F, Hernandez V. Electrical activity and reentry in acute regional ischemia: insights from simulations. In *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2003*, Vol. 1: 17–20, Sept. 2003.
- [37] Ferrero J M (Jr), Trenor B, Rodriguez B, Saiz J. Electrical activity and reentry during acute regional myocardial ischemia: Insights from simulations. *Int J Bif Chaos*, 13:3703–3715, 2003.
- [38] Ferziger J H, Peric M. *Computational Methods for Fluid Dynamics*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg NewYork, 2002.

-
- [39] Franca L P, Ramalho J V A, Valentin F. Enriched finite element methods for unsteady reaction-diffusion problems. *Comm Num Meth Eng*, 22(6):619–625, 2006.
- [40] Franca L P, Madureira A L, Tobiska L, Valentin F. Convergence analysis of a multiscale finite element method for singularly perturbed problems. *Multiscale Model Simul*, 4(3):839–866, 2005.
- [41] Franca L P, Madureira A L, Valentin F. Towards multiscale functions: enriching finite element spaces with local but not bubble-like functions. *Comp Meth Appl Mech Eng*, 194(27-29):3006–3021, July 2005.
- [42] Freud G, Janse M, Meijler F, Arzbaecher R, Durrer D, Van Dam R. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation*, 41:899–912, 1970.
- [43] Furukawa T, Kimura S, Furukawa N, Bassett A L, Myerburg R J. Role of cardiac atp-regulated potassium channels in differential responses of endocardial and epicardial cells to ischemia. *Circ Res*, 68(6):1693–1702, 1991.
- [44] Furukawa T, Myerburg R J, Furukawa N, Bassett AL, Kimura S. Differences in transient outward currents of feline endocardial and epicardial myocytes. *Circ Res*, 67(5):1287–1291, 1990.
- [45] Gasser R N, Vaughan-Jones R D. Mechanism of potassium efflux and action potential shortening during ischaemia in isolated mammalian cardiac muscle. *J Physiol*, 431(1):713–741, 1990.
- [46] Geselowitz d, Miller W. A bidomain model for anisotropic cardiac muscle. *Ann Biomed Eng*, 11(3):191–206, 1983.
- [47] Gima K, Rudy Y. Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: A model study. *Circ Res*, 90(8):889–896, 2002.
- [48] Gough W B, Mehra R, Restivo M, Zeiler R H, el-Sherif N. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period in the dog. 13. correlation of activation and refractory maps. *Circ Res*, 57(3):432–442, 1985.
- [49] Guyton A C, Hall J. *Tratado De Fisiologia Medica*. McGraw-hill, 2004.

- [50] Hackbusch W. *Iterative Solution of Large Sparse Systems of Equations*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg NewYork, 1993.
- [51] Hansen J T, Bruce M K. *Nettre's Atlas of Human Physiology*. W B Saunders Company, 2002.
- [52] Harrild D M, Henriquez C S. A finite volume model of cardiac propagation. *Ann Biomed Eng*, 25:315–334, 1997.
- [53] Heidenreich E A, Rodriguez J F, Gaspar F J, Doblare M. Fourth-order compact schemes with adaptive time step for monodomain reaction-diffusion equations. *J Comput Appl Math*, 216(1):39–55, 2008.
- [54] Helm P A. *A novel technique for quantifying variability of cardiac anatomy application to the dyssynchronous failing heart*. PhD thesis, Johns Hopkins University, 2005.
- [55] Hicks M N, Cobbe S M. Effect of glibenclamide on extracellular potassium accumulation and the electrophysiological changes during myocardial ischaemia in the arterially perfused interventricular septum of rabbit. *Cardiovasc Res*, 25(5):407–413, 1991.
- [56] Hillman EM, Bernus O, Pease E, Bouchard MB, Pertsov A. Depth-resolved optical imaging of transmural electrical propagation in perfused heart. *Opt Express*, 15(26):17827–17841, 2007.
- [57] Ho S P, Yeh Y L. The use of 2d enriched elements with bubble functions for finite element analysis. *Comp Struct*, 84(29-30):2081–2091, 2006.
- [58] Hodgkin A L, Huxley A F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 117(4):500–544, 1952.
- [59] Hoffman J D. *Numerical Methods for Engineers and Scientists*. ISBN: 0-8247-0443-6 Marcel Dekker, Inc. 270 Madison Avenue, New York, NY10016 tel: 212-696-9000;fax: 212-685-4540, 2001.
- [60] Irisawa H, Sato R. Intra- and extracellular actions of proton on the calcium current of isolated guinea pig ventricular cells. *Circ Res*, 59(3):348–355, 1986.

- [61] Jacquemet V, Henriquez C S. Finite volume stiffness matrix for solving anisotropic cardiac propagation in 2-d and 3-d unstructured meshes. *IEEE Trans Biomed Eng*, 52(8):1490–1492, 2005.
- [62] Janse M J, Cinca J, Morena H, Fiolet J W, Kleber A G, de-Vries G P, Becker A E, Durrer D. The "border zone" in myocardial ischemia. an electrophysiological, metabolic, and histochemical correlation in the pig heart. *Circ Res*, 44(4):576–588, 1979.
- [63] Janse M J, van Capelle F J, Morsink H, Kleber A G, Wilms-Schopman F, Cardinal R, d'Alnoncourt CN, Durrer D. Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms. *Circ Res*, 47(2):151–165, 1980.
- [64] Janse M J, Kleber A G. Electrophysiological changes and ventricular arrhythmias in the early phase of regional myocardial ischemia. *Circ Res*, 49:1069 – 1081, 1981.
- [65] Janse M J, Kleber A G, Capucci A, Coronel R, Wilms-Schopman F. Electrophysiological basis for arrhythmias caused by acute ischemia. Role of subendocardium. *J Mol Cell Cardiol*, 18:339 – 355, 1986.
- [66] Karypis G, Kumar V. *METIS. A Software Package for Partitioning Unstructured Graphs, Partitioning Meshes, and Computing Fill-Reducing Orderings of Sparse Matrices*. University of Minnesota, Department of Computer Science / Army HPC Research Center, Minneapolis, MN 55455, version 4.0 edition, September 1998.
- [67] Katz A M. *Physiology of the Heart*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [68] Keener J, Sneyd J. *Mathematical Physiology*. Springer-Verlag, 1998.
- [69] Kirkels J H, van Echteld C J, Ruigrok T J. Intracellular magnesium during myocardial ischemia and reperfusion: possible consequences for postischemic recovery. *J Mol Cell Cardiol*, 11:1209–18, 1989.
- [70] Kleber A G, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol. Rev.*, 84(2):431–488, 2004.

- [71] Kodama I, Wilde A, Janse M J, Durrer D, Yamada K. Combined effects of hypoxia, hyperkalemia and acidosis on membrane action potential and excitability of guinea-pig ventricular muscle. *J Mol Cell Cardiol*, 16(3):247–259, 1984.
- [72] Kuo C S, Reddy C P, Munakata K, Surawicz B. Mechanism of ventricular arrhythmias caused by increased dispersion of repolarization. *Eur Heart J.*, 6 Suppl D:63–70, 1985.
- [73] Lele S K. Compact finite difference schemes with spectral-like resolution. *J Comput Phys*, 103:16–42, 1992.
- [74] Lewis T. *The Mechanism and Graphic Registration of the Heart Beat*. Shaw & Sons Ltd., London, 1925.
- [75] Light P E, Cordeiro J M, French R J. Identification and properties of atp-sensitive potassium channels in myocytes from rabbit purkinje fibres. *Cardio-vasc Res*, 44(2):356–369, 1999.
- [76] Liu D W, Gintant G A, Antzelevitch C. Ionic bases for electrophysiological distinctions among epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle. *Circ Res*, 72(3):671–687, 1993.
- [77] Luo C H, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res*, 74(6):1071–1096, 1994.
- [78] Luo C H, Rudy Y. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation. *Circ Res*, 74(6):1097–1113, 1994.
- [79] Luo C H, Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential. Depolarization, repolarization, and their interaction. *Circ Res*, 68(6):1501–1526, 1991.
- [80] Marchuk G I. *Splitting and Alternating Direction Methods*. Elsevier Science Publishers B. V., 1990. Department of Numerical Mathematics USSR Academy of Sciences, Ryleev Street 29, 119034 Moscow, USSR.

-
- [81] Michailova A, Lorentz W, McCulloch A. Modeling transmural heterogeneity of katp current in rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*, 293(2):542–557, 2007.
- [82] Murphy J G, Lloyd M A. *Mayo Clinic Cardiology*. Mayo Clinic scientific press and inform Halhcare USA, Inc., 2007.
- [83] Nabauer M, Beuckelmann D J, Uberfuhr P, Steinbeck G. Regional differences in current density and rate-dependent properties of the transient outward current in subepicardial and subendocardial myocytes of human left ventricle. *Circulation*, 93(1):168–177, 1996.
- [84] Nichols C G, Ripoll C, Lederer W J. Atp-sensitive potassium channel modulation of the guinea pig ventricular action potential and contraction. *Circ Res*, 68(1):280–287, 1991.
- [85] Penland R C, Harrild D M, Henriquez C S. Modeling impulse propagation and extracellular potential distributions in anisotropic cardiac tissue using a finite volume element discretization. *Comp Visual Sci*, 4(4):215–226, 2002.
- [86] Poelzing S, Akar F G, Baron E, Rosenbaum D S. Heterogeneous connexin43 expression produces electrophysiological heterogeneities across ventricular wall. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286(5):H2001–2009, 2004.
- [87] Qu Z, Karagueuzian H S, Garfinkel A, Weiss J N. Effects of Na⁺ channel and cell coupling abnormalities on vulnerability to reentry: a simulation study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286(4):H1310–1321, 2004.
- [88] Qu Z, Kil J, Xie F, Garfinkel A, Weiss J N. Scroll wave dynamics in a three-dimensional cardiac tissue model: Roles of restitution, thickness, and fiber rotation. *Biophys J*, 78(6):2761–2775, 2000.
- [89] Qu Z, Garfinkel A. An advanced algorithm for solving partial differential equation in cardiac conduction. *IEEE Trans Biomed Eng*, 46(9):1166 – 1168, 1999.
- [90] Reddy J N, Gartling D K. *The Finite Element Method in Heat Transfer and Fluid Dynamics*. CRC Press, 1994.

-
- [91] Rensma P L, Allessie M A, Lammers W J, Bonke F I, Schalij M J. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res*, 62(2):395–410, 1988.
 - [92] Roberts D E, Hersh L T, Scher A M. Influence of cardiac fiber orientation on wavefront voltage, conduction velocity, and tissue resistivity in the dog. *Circ Res*, 44(5):701–712, 1979.
 - [93] Rodriguez B, Tice B M, Eason J C, Aguel F, Trayanova N. Cardiac vulnerability to electric shocks during phase 1a of acute global ischemia. *Heart Rhythm*, 1(6):695–703, 2004.
 - [94] Rodriguez B, Trayanova N, Noble D. Modeling cardiac ischemia. *Ann N Y Acad Sci*, 1080:395–414, 2006.
 - [95] Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S M, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y. Heart disease and stroke statistics–2008 update: A report from the american heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*, 117(4):e25–146, 2008.
 - [96] Roth B J. An S1 gradient of refractoriness is not essential for reentry induction by an S2 stimulus. *IEEE Trans Biomed Eng*, 47(6):820–821, 2000.
 - [97] Rubart M, Zipes D P. Mechanisms of sudden cardiac death. *J. Clin. Invest.*, 115(9):2305–2315, 2005.
 - [98] Rush S, Larsen H. A practical algorithm for solving dynamic membrane equations. *IEEE Trans Biomed Eng*, 25(4):389–392, 1978.
 - [99] Sakmann B, Trube G. Conductance properties of single inwardly rectifying potassium channels in ventricular cells from guinea-pig heart. *J Physiol*, 347(1):641–657, 1984.
 - [100] Saleheen H I, Ng K T. A new three-dimensional finite-difference bidomain formulation for inhomogeneous anisotropic cardiac tissues. *IEEE Trans Biomed Eng*, 45(1):15–25, 1998.

-
- [101] Shaw R M, Rudy Y. Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: A mechanistic investigation of action potential conduction and conduction failure. *Circ Res*, 80(1):124–138, 1997.
- [102] Shaw R M, Rudy Y. Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration. *Cardiovasc Res*, 35(2):256–272, 1997.
- [103] Shukla R K, Zhong X. Derivation of high-order compact finite difference schemes for non-uniform grid using polynomial interpolation. *J Comp Phys*, 204(2):404–429, 2005.
- [104] Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. the m cell. *Circ Res*, 68(6):1729–1741, 1991.
- [105] Spatz W. *High-Order Compact Finite Difference Schemes for Computational Mechanics*. PhD thesis, The University of Texas at Austin, 1995.
- [106] Spatz W F, Carey G F. Formulation and experiments with high-order compact schemes for nonuniform grids. *Int J Numer Meth Heat Fluid Flow*, 8(2): 288–304, 1998.
- [107] Stevens C. *An anatomically-based computational study of cardiac mechanics and myocardial infarction*. PhD thesis, University of Auckland, 2002.
- [108] Strang G. On the construction and comparison of difference schemes. *SIAM J Num Anal*, 5(3):506–517, 1968.
- [109] Streeter D D, Ramon C. Muscle pathway geometry in the heart wall. *J Biomech Eng*, 105(4):367–73., 1983.
- [110] Sun X, Wang H S. Role of the transient outward current (ito) in shaping canine ventricular action potential a dynamic clamp study. *J Physiol*, 564(2):411–419, 2005.
- [111] Sundnes J, Lines G T, Ca X, Nielsen B F, Mardal K A, Tveito A. *Computing the Electrical Activity in the Heart*. Springer-Verlag, 2006.

- hr/>
- [112] Sundnes J, Lines G T, Tveito A. An operator splitting method for solving the bidomain equations coupled to a volume conductor model for the torso. *Math Biosci*, 194(2):233–248, 2005.
 - [113] Taccardi B, Macchi E, Lux R L, Ershler P R, Spaggiari S, Baruffi S, Vyhmeister Y. Effect of myocardial fiber direction on epicardial potentials. *Circulation*, 90(6):3076–3090, 1994.
 - [114] Taggart P, Sutton P, Opthof T, Coronel R, Kallis P. Electrotonic cancellation of transmural electrical gradients in the left ventricle in man. *Prog Biophys Mol Biol*, 82(1-3):243–254, 2003.
 - [115] Taggart P, Sutton P M, Opthof T, Coronel R, Richard T, Pugsley W, Kallis P. Inhomogeneous transmural conduction during early ischaemia in patients with coronary artery disease. *J Mol Cell Cardiol*, 32(4):621–630, 2000.
 - [116] ten Tusscher K H W J, Noble D, Noble P J, Panfilov A V. A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286(4):1573–1589, 2004.
 - [117] ten Tusscher K H W J, Panfilov A V. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(3):1088–1100, 2006.
 - [118] ten Tusscher K H W J, Panfilov A V. Cell model for efficient simulation of wave propagation in human ventricular tissue under normal and pathological conditions. *Phys Med Biol*, 51:6141–6156, 2006.
 - [119] Tice B, Rodriguez B, Trayanova N. Arrhythmogenicity of transmural heterogeneities in a realistic model of regional ischemia. *Heart Rhythm*, 2(5) S261, 2005.
 - [120] Trangenstein J A, Kim C. Operator splitting and adaptive mesh refinement for the Luo-Rudy I model. *J Comput Phys*, 196(2):645–679, 2004.
 - [121] Tung L. *A bi-domain model for describing ischemic myocardial d-c potentials*. PhD thesis, Massachusetts Institute of Technology. Dept. of Electrical Engineering and Computer Science, 1978.

-
- [122] Vemuri B C, Chen Y, Rao M, McGraw T, Wang Z, Mareci T. Fiber tract mapping from diffusion tensor mri. In *Proc IEEE Workshop on Variational and Level Set Methods in Computer Vision, 2001.*, pp. 81–88, 2001.
- [123] Vigmond E J, Leon L J. Computationally efficient model for simulating electrical activity in cardiac tissue with fiber rotation. *Ann Biomed Eng*, 27(2):160–170, 1999.
- [124] Viswanathan P C, Rudy Y. Pause induced early afterdepolarizations in the long qt syndrome: a simulation study. *Cardiovasc Res*, 42(2):530–542, 1999.
- [125] Viswanathan P C, Shaw R M, Rudy Y. Effects of ikr and iks heterogeneity on action potential duration and its rate dependence : A simulation study. *Circulation*, 99(18):2466–2474, 1999.
- [126] Lund N, Walfridson H, Odman S. Myocardial oxygen pressure across the lateral border zone after acute coronary occlusion in pig heart. *Adv Exp Med Biol*, 191:203–210, 1985.
- [127] Venkatesh N, Weiss J N, Lamp S T. Atp-sensitive K channels and cellular K loss in hypoxic and ischaemic mammalian ventricle. *J Physiol*, 447:649–673, 1992.
- [128] Weiss J, Shine K I. Effects of heart rate on extracellular k accumulation during myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 250(6):982–991, 1986.
- [129] Wettwer E, Amos G J, Posival H, Ravens U. Transient outward current in human ventricular myocytes of subepicardial and subendocardial origin. *Circ Res*, 75(3):473–482, 1994.
- [130] Wilensky RL, Trantum-Jensen J, Coronel R, Wilde AAM, Fiolet JWT, Janse MJ The subendocardial border zone during acute ischemia of the rabbit heart: an electrophysiologic, metabolic, and morphologic correlative study. *Circulation*, 74: 1137, 1986.
- [131] Wilson E L. The static condensation algorithm. *Int J Num Meth Eng*, 8(1):198–203, 1974.

- [132] Wit A L, Janse M J. The ventricular arrhythmias of ischemia and infarction: Electrophysiological mechanisms. In *Mount Kisco, NY: Futura*, 1993.
- [133] Yan G X, Kleber A G. Changes in extracellular and intracellular ph in ischemic rabbit papillary muscle. *Circ Res*, 71(2):460–470, 1992.
- [134] Yan G X, Shimizu W, Antzelevitch C. Characteristics and distribution of m cells in arterially perfused canine left ventricular wedge preparations. *Circulation*, 98(18):1921–1927, 1998.
- [135] Yatani A, Brown A M, Akaike N. Effect of extracellular ph on sodium current in isolated, single rat ventricular cells. *J Membr Biol*, 78(2):163–168, 1984.
- [136] Zeng J, Laurita K R, Rosenbaum D S, Rudy Y. Two components of the delayed rectifier k+ current in ventricular myocytes of the guinea pig type : Theoretical formulation and their role in repolarization. *Circ Res*, 77(1):140–152, 1995.
- [137] Zemlin CW, Bernus O, Matiukas A, Hyatt CJ, Pertsov AM. Extracting intramural wavefront orientation from optical upstroke shapes in whole hearts. *Biophys J*, 95(2):942-50, 2008.
- [138] Zienkiewicz O C, Taylor R L. *El Método de los Elementos Finitos. Vol. 1, Las Bases*. CIMNE, 2004.